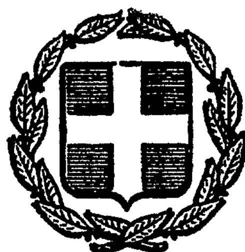


ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 6 ΙΟΥΛΙΟΥ 1987 | ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΦΥΛΛΟΥ 351

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ & ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Αριθ. Α6/6304

Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας, της παραγωγής και της εισαγωγής των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ
ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝ. ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις: α) Του άρθρου 1 παρ. 1 και 3 του Ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του Κοινοτικού δικαίου» (ΦΕΚ 34 τ.Α/17.3.83), όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 παρ. 4 του Ν. 1440/1984 (ΦΕΚ 70 τ.Α/21.5.84) «Συμμετοχή της Ελλάδας στο κεφάλαιο, στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας Επενδύσεων, στο Κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακος και Χάλυβος και του Οργανισμού Εφοδιασμού ΕΥΡΑΤΟΜ». β) Των άρθρων 2 παρ. 2 περιπτ. α' και β' και 14 παρ. 4 εδ. 1 του 1316/1983 «ίδρυση, οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ), της Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας (Ε.Φ.), της Κρατικής Φαρμακαποθήκης (Κ.Φ.) και τροποποίηση και συμπλήρωση της Φαρμακευτικής Νομοθεσίας και άλλες διατάξεις» (ΦΕΚ 3/τ.Α/11.1.83).

2. Την κοινή απόφαση του Πρωθυπουργού και του Υπουργού Εθνικής Οικονομίας «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Εθνικής Οικονομίας» ΔΚ 20862 της 2.8.85 (ΦΕΚ 481/τ.Β/2.8.85).

3. Την Υπουργική Απόφαση Α6/10395/31.12.85.

4. Την αριθ. Ο.484/12/29.5.87 εισήγηση του Διοικ. Συμβουλίου του Ε.Ο.Φ., αποφασίζουμε:

Άρθρο 1.

Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης αποσκοπούν στην προσαρμογή της ελληνικής νομοθεσίας στον τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.

1. Με την οδηγία 87/19/Ε.Ο.Κ. της 22ας Δεκεμβρίου 1986 L15/31/17.1.87 «για την τροποποίηση της οδηγίας 75/318/Ε.Ο.Κ. περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων».

2. Με την Σύσταση του Συμβουλίου Ε.Κ. της 9ης Φεβρουαρίου 1987 (L 73/1/16.3.87) σχετικά με τις δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη θέση τους σε κυκλοφορία.

Άρθρο 2.

Στο παράρτημα 1 της απόφασης Α6/10395/31.12.85 γίνονται οι εξής τροποποιήσεις:

1. Μέρος 1 «φυσικο-χημικές βιολογικές ή μικροβιολογικές δοκιμές επί των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων»

α) Στο σημείο Α, Ποιοτικά και Ποσοτικά Στοιχεία για τα Συστατικά, και μετά την παράγραφο 3 προστίθεται παράγραφος 4, ως εξής:

«4. Πρέπει να αιτιολογείται η επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών και του περιέκτη, και να τεκμηριώνεται με στοιχεία σχετικά με τη διαδικασία ανάπτυξης των φαρμακευτικών προϊόντων (Developpement Galenique). Πρέπει να επισημαίνεται και να αιτιολογείται η τυχόν ύπαρξη περίσσειας δραστικής ουσίας».

β) Στο σημείο Β, Περιγραφή του τρόπου παρασκευής, προστίθεται η ακόλουθη πέμπτη περίπτωση:

«-πειραματικές μελέτες που καθιστούν έγκυρη τη διαδικασία παρασκευής, στις περιπτώσεις όπου δεν χρησιμοποιείται πρότυπη μέθοδος παρασκευής ή στις περιπτώσεις όπου η μέθοδος παρασκευής έχει εξαιρετική σημασία για το προϊόν».

γ) Στο σημείο Γ' Έλεγχος των πρώτων υλών, στην παράγραφο 2, το στοιχείο β) αντικαθίσταται ως εξής:

«β) η περιγραφή της ουσίας, σε μορφή μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιΐας, συνοδεύεται από όλα τα αναγκαία δικαιολογητικά, ιδίως, εφόσον συντρέχει λόγος, σε ό,τι αφορά τη μοριακή δομή· πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθετικής παρασκευής. Προκειμένου περί προϊόντων που είναι δυνατόν να καθορισθούν μόνο από τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή του τρόπου αυτού πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζεται ένα σταθερό, τόσο ως προς τη σύνθεσή του όσο και ως προς τις επενέργειές του, προϊόν».

Μέρος 2: «Τοξικολογικές και Φαρμακολογικές μελέτες» τροποποιείται ως εξής:

α) Μετά το αρχικό εδάφιο, προστίθεται και δεύτερο εδάφιο ως εξής:

«Οι δοκιμές ασφαλείας πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της εργαστηριακής δεοντολογίας που ανα-

γνωρίζει το κοινοτικό δίκαιο στον τομέα των δοκιμών των επικινδύνων ουσιών ή ελλείψει τούτων, σύμφωνα με τις αρχές που συνιστά ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης».

β) Στο σημείο Β του κεφαλαίου Ι, η παραγρ. 1 αντικαθίσταται ως εξής:

«. Τοξικότητα εφάπαξ χορήγησης (οξεία τοξικότητα).

Ως δοκιμασία οξείας τοξικότητας νοείται η ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών φαινομένων που μπορούν να προκληθούν από μία εφάπαξ χορήγηση της ή των δραστικών ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα, στις αναλογίες και στη φυσικο-χημική κατάσταση υπό τις οποίες περιέχονται στο προϊόν υπό την ερ στική του μορφή.

Η δοκιμασία οξείας τοξικότητας πρέπει να διεξάγεται σε δύο ή περισσότερα είδη θηλαστικών καθορισμένης καταγωγής, εκτός των περιπτώσεων όπου δικαιολογείται η χρησιμοποίηση ενός είδους. Κανονικά χρησιμοποιούνται τουλάχιστον δύο διαφορετικοί οδοί χορηγήσεως: μία είναι ίδια ή όμοια με εκείνη που προτείνεται για χρήση στον άνθρωπο και μία άλλη που εξασφαλίζει τη συστηματική απορρόφηση της ουσίας.

Η μελέτη αυτή περιγράφει τα παρατηρηθέντα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών αντιδράσεων. Η περίοδος παρατηρήσεως των πειραματοζώων καθορίζεται από τον πειραματιστή και επαρκεί για να καταδειχθεί η βλάβη ή η αποκατάσταση ιστών ή οργάνων. Θα διαρκεί συνήθως δεκατέσσερις ημέρες, και πάντως δεν θα είναι μικρότερη των επτά ημερών, χωρίς πάντως να υποβάλλονται τα ζώα σε μακρά δοκιμασία. Τα ζώα που πεθαίνουν κατά την περίοδο παρατηρήσεως θα πρέπει να υποβληθούν σε αυτοψία, όπως επίσης και όλα τα ζώα που επιβιώνουν καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως. Πρέπει να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο διενέργειας ιστοπαθολογικών εξετάσεων σε κάθε όργανο το οποίο κατά την αυτοψία παρουσιάζει μικροσκοπικές αλλοιώσεις. Από τα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη πρέπει να λαμβάνεται το μέγιστο δυνατό των πληροφοριών. Οι δοκιμασίες τοξικότητας εφάπαξ χορήγησης πρέπει να διεξάγονται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να αποκαλύπτονται οι ενδείξεις οξείας τοξικότητας και να αξιολογείται κατά το δυνατό ο τρόπος επελεύσεως του θανάτου. Πρέπει να διενεργείται σε κατάλληλα είδη ποσοτική εκτίμηση της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως και να συλλέγονται στοιχεία για τη σχέση δόσεως αποτελέσματος χωρίς εντούτοις να απαιτείται υψηλό επίπεδο ακριβείας.

Οι μελέτες αυτές μπορούν να παράσχουν ενδείξεις για τις πιθανές επιπτώσεις της οξείας υπερδοσολογίας στον άνθρωπο και να είναι χρήσιμες για το σχεδιασμό μελετών τοξικότητας στις οποίες απαιτείται επανειλημμένη χορήγηση δόσεως στα κατάλληλα είδη ζώων.

Σε περίπτωση συνδυασμού δραστικών ουσιών, η μελέτη διεξάγεται κατά τρόπο ώστε να ελέγχεται η αύξηση ή όχι της τοξικότητας ή η εμφάνιση καινοφανών τοξικών ενεργειών».

Άρθρο 3.

Όσοι ζητούν άδεια κυκλοφορίας φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων πρέπει να τηρούν, κατά τη διεξαγωγή των δοκιμών και κατά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, τις αρχές και τη μεθοδολογία που περιγράφονται στα 14 παραρτήματα που ακολουθούν και στα παραρτήματα που περιλαμβάνονται στην απόφαση Α6/10395/13-31/12/85 όπως τροποποιούνται.

Ο Ε.Ο.Φ. εξετάζει και αξιολογεί όλες τις αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με όσα καθορίζονται στα παραρτήματα αυτά.

Άρθρο 4.

Αυτή η Υπουργική Απόφαση συνοδεύεται από τα εξής παραρτήματα:

Παράρτημα Ι. Τοξικότης δι' εφάπαξ χορηγήσεως.

Παράρτημα ΙΙ. Δοκιμασία των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων όσον αφορά τις μεταλλαξιογόνες ιδιότητές τους.

Παράρτημα ΙΙΙ. Καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες.

Παράρτημα IV. Κλινικές δοκιμασίες των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Παράρτημα V. Ενημέρωση του χρήστη για τα από του στόματος αντισυλληπτικά.

Παράρτημα VI. Πληροφοριακά έντυπα για αντιμικροβιακά φάρμακα.

Παράρτημα VII. Προδιαγραφές κλινικών δοκιμασιών για φάρμακα μακροχρόνιας λήψης.

Παράρτημα VIII. Μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις ενώσεις για τη θεραπεία χρονίων διαταραχών.

Παράρτημα IX. Αντιεπιληπτικά - αντισπασμωδικά φάρμακα.

Παράρτημα X. Διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας.

Παράρτημα XI. Κλινικές μελέτες φαρμάκων που προορίζονται για τη θεραπεία των χρονίων περιφερειακών αρτηριακών νόσων.

Παράρτημα XII. Μελέτες φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο.

Παράρτημα XIII. Αντιστηθαγχικά φάρμακα.

Παράρτημα XIV. Κορτικοστεροειδή που προορίζονται για εξωτερική χρήση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1.

ΤΟΞΙΚΟΤΗΣ ΔΙ' ΕΦΑΠΑΞ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΣ

Οδηγίες σχετικά με την εφαρμογή του Παραρτήματος Ι της Απόφασης Α6 10395/85, μέρος 2, κεφάλαιο Ι, παράγρ. Β, σημείο 1, με σκοπό τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για ένα νέο φάρμακο.

1. Εισαγωγή.

Οι οδηγίες αυτές αφορούν την ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών φαινομένων και της συχνότητας εμφανίσεώς τους μετά την εφάπαξ χορήγηση μιας ουσίας ή συνδυασμού ουσιών.

Οι μελέτες αυτές είναι δυνατό να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τα αναμενόμενα αποτελέσματα μιας οξείας υπέρβασης της δοσολογίας στον άνθρωπο και χρησιμεύουν στο σχεδιασμό διαφόρων μελετών για την εξέταση της τοξικότητας μετά από επανειλημμένη χορήγηση ουσίας στα κατάλληλα είδη ζώων.

Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' εφάπαξ χορηγήσεως πρέπει να διεξάγονται με τέτοιο τρόπο, ώστε να αποκαλύπτονται οι ενδείξεις της οξείας τοξικότητας και να προσδιορίζεται ο τρόπος θανάτου. Θα πρέπει επίσης να γίνεται σε κατάλληλα είδη ζώων μία ποσοτική εκτίμηση της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως καθώς και των στοιχείων που αφορούν τη σχέση δόσεως - αποτελέσματος, χωρίς όμως να απαιτείται μεγάλη ακρίβεια.

Κατά την εκπόνηση των μελετών, οι τοξικολόγοι πρέπει να φροντίζουν ώστε, χρησιμοποιώντας το μικρότερο αριθμό ζώων, να λαμβάνεται η μεγαλύτερη δυνατή ποσότητα σχετικών πληροφοριών.

2. Προδιαγραφές για το προϊόν:

α) Φαρμακευτική ουσία.

Η δραστική ουσία που χρησιμοποιείται στις δοκιμασίες πρέπει, εφόσον είναι δυνατό, να περιέχει τον ίδιο τύπο προσμίξεων με το προϊόν που πρόκειται να κυκλοφορήσει. Αν αποδειχτεί ότι η τελική μορφή χορηγήσεως παρουσιάζει σημαντικές διαφορές σε σχέση με την παρτίδα στην οποία πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμασίες, όσον

αφορά την ποσότητα ή την ποιότητα των προσμίξεων, πρέπει να λαμβάνονται περαιτέρω μέτρα για την εξακρίβωση πιθανής τοξικότητάς τους. Επίσης πρέπει να εξετάζονται τα φυσικά χαρακτηριστικά των φαρμακευτικών ουσιών σε σχέση με την οδό χορήγησης π.χ. το μέγεθος των σωματιδίων μιας ενώσεως που χορηγείται από το στόμα.

β) Τελικό προϊόν.

Όταν η μελέτη της οξείας τοξικότητας γίνεται σε μεγάλα ζώα, είναι δυνατό να χρησιμοποιείται απευθείας η φαρμακοτεχνική μορφή που πρόκειται να διατεθεί στο εμπόριο. Αυτό είναι ιδιαίτερα επιθυμητό στην περίπτωση που η φαρμακοτεχνική μορφή ενδέχεται να μεταβάλει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του/των δραστικού/ών συστατικού/ών.

γ) Έκδοχα.

Εφόσον ένα νέο έκδοχο χρησιμοποιείται για πρώτη φορά πρέπει να εξετάζεται σαν να πρόκειται για μία νέα δραστική ουσία.

δ) Προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό δραστικών ουσιών.

Στην περίπτωση συνδυασμού δραστικών ουσιών είναι απαραίτητο να μελετάται κάθε δραστική ουσία ξεχωριστά καθώς και ο συνδυασμός των δραστικών ουσιών στην ίδια αναλογία στην οποία βρίσκονται στο προτεινόμενο τελικό προϊόν προκειμένου να διαπιστώνεται αν υπάρχει αύξηση της τοξικότητας ή εμφάνιση νέων τοξικών ενεργειών. Τυχόν αποκλίσεις από το πρωτόκολλο αυτό θα πρέπει να οφείλονται σε τεκμηριωμένες φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές διαφορές μεταξύ των μελετουμένων ζωικών ειδών και του ανθρώπου.

ε) Προϊόντα αποικοδομήσεως.

Όταν οι συνθήκες αποθηκεύσεων οδηγούν στην εμφάνιση προϊόντων αποικοδομήσεως, η ενδεχόμενη τοξικότητά τους πρέπει να εξετάζεται αρχικά με τη βοήθεια δοκιμασιών οξείας τοξικότητας.

3. Χρησιμοποιούμενα ζώα :

α) Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' εφάπαξ χορηγήσεως πρέπει να διεξάγονται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών γνωστής καταγωγής και να χρησιμοποιείται ίσος αριθμός ζώων και από τα δύο φύλα. Τρωκτικά όπως ο ποντικός, ο αρουραίος και ο κρικετόμυς (Hamster) είναι κατάλληλα για την ποιοτική μελέτη τοξικών συμπτωμάτων και τον ποσοτικό προσδιορισμό της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως. Αν δεν παρατηρηθούν διαφορές μεταξύ των αντιδράσεων των δύο φύλων του πρώτου είδους τρωκτικών, τότε στις άλλες μελέτες οξείας τοξικότητας μπορούν να χρησιμοποιούνται ζώα ενός μόνο φύλου. Οι τοξικές ενδείξεις πρέπει να παρατηρούνται και να καταγράφονται λεπτομερώς για κάθε χρησιμοποιούμενο ζώο στην περίπτωση των άλλων θηλαστικών.

β) Για κάθε είδος ζώου που επιλέγεται πρέπει να παρέχονται οι ακόλουθες πληροφορίες : ηλικία, φύλο, βάρος, καταγωγή, χρόνος παραμονής στο εργαστήριο πριν από τη δοκιμασία, αν το ζώο έχει χαρακτηρισθεί ως απαλλαγμένο συγκεκριμένων παθογόνων μικροοργανισμών ή όχι, αν το ζώο έχει εμβολιασθεί ή υποβληθεί σε άλλου είδους διαδικασία ή όχι. Επίσης πρέπει να παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με τη στέγαση και το περιβάλλον του ζώου, να αναφέρονται ο τρόπος και το είδος της διατροφής του καθώς και η τροφοδότησή του σε νερό. Είναι γνωστό ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την οξεία τοξικότητα των ουσιών.

4. Χορήγηση

α) Οδός Χορηγήσεως.

Στην περίπτωση των τρωκτικών εν γένει, πρέπει να χρησιμοποιούνται δύο οδοί χορηγήσεως και εφόσον είναι δυνατό να περιλαμβάνουν εκείνες που προτείνονται για τον άνθρωπο. Μία τουλάχιστον από αυτές θα πρέπει να εξασφαλίζει ότι το φάρμακο θα εισέλθει αναλλοίωτο στην κυκλοφορία του αίματος. Στην περίπτωση που η προτεινόμενη οδός χορηγήσεως είναι η ενδοφλέβια, μόνο αυτή η οδός πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διεξαγωγή της δοκιμασίας στα ζώα.

β) Συνθήκες χορηγήσεως :

Πρέπει να παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση του προϊόντος στις οποίες να περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων τα χαρακτηριστικά των χρησιμοποιουμένων εκδόχων και βοηθητικών μέσων, οι μέθοδοι προετοιμασίας του εναιωρήματος, στην περίπτωση αδιάλυτων προϊόντων, η συγκέντρωση του χρησιμοποιουμένου διαλύματος και ο χορηγούμενος όγκος. Επίσης πρέπει να υποδεικνύονται σαφώς η οδός και η μέθοδος χορηγήσεως. Το PH και η ωσμωτική πίεση της φαρμακοτεχνικής μορφής πρέπει να προσεγγίζουν όσο το δυνατόν περισσότερο τις φυσιολογικές τιμές.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στην περίπτωση που το σκεύασμα είναι αλκαλικό, όξινο ή ενδεχομένως διαβρωτικό. Πρέπει να αποφεύγεται κάθε υπέρβαση του ανεκτού όγκου. Αν το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως, πρέπει να αναφέρονται η ταχύτητα εγχύσεως (ML/MIN). καθώς και το PH και η θερμοκρασία του χορηγούμενου διαλύματος.

Αν κατά την παρεντερική χορήγηση είναι αναγκαίο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα του ενός σημεία ενέσεως, αυτό πρέπει επίσης να αναφέρεται.

γ) Δόσεις.

Σε όλα τα χρησιμοποιούμενα είδη ζώων ο αριθμός των χορηγούμενων δόσεων πρέπει να είναι αρκετός ώστε να δίδει το φάσμα της τοξικότητας. Στα τρωκτικά πρέπει να επιτυγχάνεται υπολογισμός της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσης καθώς και η εκτίμηση της σχέσης δόσης - αποτελέσματος.

5. Παρατηρήσεις :

Τα ζώα πρέπει να παρατηρούνται σε τακτικά χρονικά διαστήματα και να σημειώνονται όλες οι ενδείξεις τοξικότητας, ο χρόνος πρωτοεμφανίσεώς τους, η σοβαρότητα, η διάρκεια και η εξέλιξή τους. Τα στοιχεία που αφορούν το χρόνο και τον τρόπο ενδεχομένου θανάτου πρέπει να καταγράφονται ξεχωριστά για κάθε ζώο.

Η παρακολούθηση του ζώου διαρκεί συνήθως 14 ημέρες αλλά συνεχίζεται εφόσον τα συμπτώματα παραμένουν π.χ. εφόσον παρατηρείται προοδευτική απώλεια βάρους ή αναστολή της αναπτύξεως.

6. Αυτοψία :

Τα ζώα που επιζούν μέχρι το τέλος της μελέτης καθώς και τα ζώα που πεθαίνουν κατά την διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως πρέπει να υποβάλλονται σε αυτοψία. Τα όργανα που παρουσιάζουν μακροσκοπικές μεταβολές (εκτός των μεταβολών που οφείλονται στην επιθανάτια αγωνία) πρέπει να υποβάλλονται σε ιστοπαθολογική εξέταση, εκτός αν οι μεταβολές αυτές είναι καλά τεκμηριωμένες και μπορούν να εξηγηθούν επαρκώς βάσει προηγούμενης πείρας στο χρησιμοποιούμενο στέλεχος του ζώου.

7. Παρουσίαση των λαμβανομένων στοιχείων :

Τα αποτελέσματα που οδήγησαν σε υπολογισμούς πρέπει να παρέχονται λεπτομερώς και να αναφέρονται οι μέθοδοι υπολογισμού.

Οι τοξικές ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της εκτίμησης της νοσηρότητας, πρέπει να περιγράφονται ξεχωριστά για κάθε είδος, για κάθε οδό χορηγήσεως και για κάθε δόση.

Ο ερευνητής πρέπει να μπορεί να συνάγει όλα τα απαραίτητα συμπεράσματα από τα στοιχεία που παρέχουν οι μελέτες αυτές.

Κάθε σημαντική παρέκκλιση από τις οδηγίες αυτές πρέπει να αιτιολογείται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΙΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥΣ

1. Εισαγωγή :

Η μετάλλαξη συνίσταται στις μεταβολές του γενετικού υλικού ατόμων ή κυττάρων που λαμβάνουν χώρα αυτόματα ή με χημικά ή φυσικά μέσα, με αποτέλεσμα οι απόγονοι να διαφέρουν από τους προγόνους κατά τρόπο μόνιμο και κληρονομικό. Τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα παρέχουν αναμφισβήτητες αποδείξεις ότι πολλά χημικά προϊόντα έχουν μεταλλαξιογόνες ιδιότητες οι οποίες συνιστούν δυνητικό γενετικό κίνδυνο για τις μέλλουσες γενιές, καθώς και δυνητικό κίνδυνο καρκινογένεσης για τη σημερινή. Είναι επομένως απαραίτητο να προσδιοριστούν τα χημικά προϊόντα που έχουν τέτοιες ιδιότητες και να περιοριστεί η έκθεση των ανθρώπων σ' αυτά. Κατά την εκτίμηση των κινδύνων καρκινογένεσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενδείξεις μεταλλαξιογένεσης (όπως προβλέπεται στο παράρτημα Ι της Υπουργ. Απόφασης Α6/10395). Ωστόσο, ο κύριος στόχος των επεξηγηματικών αυτών οδηγιών είναι να εντοπισθεί η πιθανή ύπαρξη κινδύνου μεταλλαξιογένεσης.

Η βλάβη του συστήματος αναπαραγωγής μπορεί να συμβεί στο επίπεδο των μεμονωμένων γονιδίων (σημειακές μεταλλάξεις - Point mutations). Μπορεί όμως η παρέμβαση να είναι γενικοτέρου χαρακτήρα, με τη μεταβολή της δομής των χρωματοσωμάτων (χρωμοσωμικές μεταλλάξεις) ή τον αριθμό τους (μεταλλάξεις γονιδιώματος - genome mutations). Στην περίπτωση που η δομική μεταβολή είναι μικρή και έχει ως αποτέλεσμα την εξάλειψη ενός ή μερικών γονιδίων, είναι δύσκολο να γίνει διάκριση από τη σημειακή μετάλλαξη (Point mutation). Έχει επινοηθεί ένα ευρύ φάσμα μεθόδων ελέγχου της δυνατότητας ενός χημικού προϊόντος να προκαλεί τις διάφορες αυτές μεταλλάξεις σε οργανισμούς που ποικίλλουν από εκείνους με την απλούστερη διάταξη του μορίου του δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA) όπως είναι τα βακτήρια (προκαρυωτικά), μέχρι αυτούς στους οποίους, η διάταξη του DNA είναι περισσότερο πολύπλοκη σε συνδυασμό με πρωτεΐνες και ενζυμικά συστήματα (χρωματίνη) ώστε να σχηματισθεί το χρωμοσωμικό σύστημα που απαντάται στα ευκαρυωτικά κύτταρα των απλών οργανισμών όπως οι μύκητες, μέχρι τα ίνισμα και τελικά τα θηλαστικά.

2. Στόχοι των μεθόδων δοκιμασίας για τον εντοπισμό μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων :

Η Υπουργική Απόφαση Α6/10395 ορίζει ότι κάθε νέα ουσία που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα πρέπει να διερευνάται από πλευράς μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων προτού κυκλοφορήσει. Στόχος των οδηγιών αυτών είναι να δοθούν ορισμένες κατευθύνσεις για τον τρόπο διεξαγωγής των δοκιμασιών αυτών. Κατά το σχεδιασμό της δοκιμασίας για τον εντοπισμό μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων τα παρακάτω σημεία είναι πρωταρχικής σημασίας :

α) Η μέθοδος πρέπει να επιτρέπει τον προσδιορισμό χημικών προϊόντων με μεταλλαξιογόνες ιδιότητες, με τη μέγιστη ακρίβεια και με λογικό κόστος. Κατά συνέπεια, πρέπει να γίνεται συγκεκριμένη επιλογή από ευρύ φάσμα διαθέσιμων δοκιμασιών.

β) Η μέθοδος πρέπει να επιτρέπει τον εντοπισμό των κύριων κατηγοριών σχετικής γενετικής βλάβης, ιδίως τη γονιδιακή μετάλλαξη, τη χρωμοσωμική μετάλλαξη και τη μετάλλαξη γονιδιώματος.

γ) Παρά το γεγονός ότι το DNA είναι κοινό για τους προκαρυωτικούς και ευκαριωτικούς οργανισμούς η οργάνωση του γενετικού υλικού διαφέρει πολύ στους δύο αυτούς τύπους οργανισμών. Η μέθοδος πρέπει να το λαμβάνει υπόψη.

δ) Οι δυνατότητες μεταβολισμού «ξενοβιωτικών» παραγόντων (Xenobiotic compounde) διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ Οργανισμών και μεταξύ συστημάτων ελέγχου. Σε μεθόδους IN VITRO ο μεταβολισμοός των θηλαστικών αναπαράγεται με την προσθήκη ενός ή περισσοτέρων εξωγενών συστημάτων μεταβολικής ενεργοποίησης. Τα συστήματα αυτά ωστόσο μπορεί να αποτύχουν όσον αφορά την αναπαραγωγή της IN VIVO κατάστασης σε κρίσιμα σημεία. Είναι επομένως αναγκαίο να περιλαμβάνεται μία δοκιμασία IN VIVO. Σε όλες τις δοκιμασίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά του μεταβολισμού της ουσίας.

3. Προτεινόμενες Δοκιμασίες για τον εντοπισμό των Μεταλλαξιογόνων Ιδιοτήτων Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων :

Αναγνωρίζεται γενικά ότι οι παραπάνω απαιτήσεις και προβληματισμοί δεν καλύπτονται από μια και μοναδική δοκιμασία αλλά μόνο από ένα καλά επιλεγμένο συνδυασμό διαδικασιών. Ωστόσο ο συνδυασμός των εφαρμοζομένων δοκιμασιών πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξαρτάται από τα ειδικά χαρακτηριστικά της υπό δοκιμασία ουσίας.

Με βάση το σημερινό επίπεδο των σχετικών γνώσεων, προτείνεται ένα σύστημα από τεσσέρις κατηγορίες δοκιμασιών προκειμένου να καλλύπτονται οι προϋποθέσεις που ορίζονται στο σημείο 2 στοιχεία α, β, γ, και δ. Ωστόσο αυτό δε σημαίνει ότι άλλες δοκιμασίες είναι ακατάλληλες, ή ότι δεδομένα από άλλες δοκιμασίες δεν μπορούν να γίνονται δεκτά ως εναλλακτικά στοιχεία σε μέρος του συνόλου των προτεινομένων δοκιμασιών. Τυχόν παρεκκλίσεις από τις διαδικασίες αυτές θα ήταν δυνατόν να υπαγορευθούν π.χ. από την ύπαρξη ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της υπό μελέτη ένωσης, ή από κάποια ιδιαιτερότητα του μεταβολισμού της. Λόγου χάριν, μπορεί να μην κρίνεται σκόπιμο να αξιολογείται ένας ισχυρός αντιβακτηριακός παράγοντας σε βακτηριακή δοκιμασία. Αντίθετα, όταν μελέτες τοξικότητας αποκαλύπτουν κάποια επίδραση στο σύστημα αναπαραγωγής, μπορεί να ενδείκνυται η χρησιμοποίηση αρχέγονων γενετικών κυττάρων (germ cells) που αναφέρονται στο σημείο δ. Εναπόκειται πάντως στον αιτούντα να δικαιολογεί τους λόγους επιλογής μεμονωμένων δοκιμασιών καθώς και να εξηγεί τη συνολική στρατηγική που διέπει το σύστημα των επιλεγομένων δοκιμασιών. Κανονικά πρέπει να επιλέγεται μια δοκιμασία από καθεμιά από τις ακόλουθες τέσσερις κατηγορίες :

α) Δοκιμασία γονιδιακών μεταλλάξεων σε βακτήρια.

Αυτές είναι οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες για την αξιολόγηση των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων των χημικών προϊόντων. Διεξάγονται δοκιμασίες όπου χρησιμοποιούνται ορισμένα καθιερωμένα βακτηριακά στελέχη προκειμένου να εντοπίζονται διάφορα είδη γενετικών μεταβολών, συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων που οφείλονται σε μετατόπιση ή σε αλλαγή των βάσεων (base change mutations). Διεξάγονται δοκιμασίες με και χωρίς εξωγενή μεταβολική ενεργοποίηση.

β) Δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα θηλαστικών IN VITRO.

Για τη δοκιμασία αυτή είναι δυνατό να χρησιμοποιούνται ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, όπως επίσης και αρκετές κυτταρικές σειρές από θηλαστικά. Οι βλάβες αξιολογούνται με μικροσκοπική εξέταση των χρωμοσωμάτων στη μιτωτική μετάφαση. Οι δοκιμασίες διεξάγονται με ή χωρίς εξωγενή μεταβολική ενεργοποίηση.

γ) Δοκιμασία γονιδιακής μετάλλαξης σε ευκαρυωτικό σύστημα. Η σημασία της δοκιμασίας αυτής έγκειται στο γεγονός ότι ένα θετικό αποτέλεσμα που διαπιστώθηκε σε βακτήρια μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω μελέτης σε ένα σύστημα με τη σύνθετη δομή των χρωμοσωμάτων των ευκαρυωτικών κυττάρων. Επίσης η δομική αυτή πολυπλοκότητα παρέχει τη δυνατότητα εντοπισμού μεταλλάξεων που προκαλούνται από μηχανισμούς που δεν μπο-

ρούν να ενεργοποιηθούν στο απλό βακτηριακό γονιδίωμα. Κατάλληλες είναι οι δοκιμασίες που περιλαμβάνουν κύτταρα θηλαστικών που προορίζονται για την ανίχνευση της επαγωγής των μεταλλάξεων σε ειδικές θέσεις (spocific loci), όπως αυτές που είναι υπεύθυνες για την κωδικοποίηση της πληροφορίας παραγωγής των ενζύμων υποξανθίνη - γουανίνη - ψωσφοριβοουλ - τρανσφεράση ή κινάση της θυμιδίνης. Άλλοι ευκαρυωτικοί οργανισμοί όπως οι μύκητες και τα έντομα μπορούν να χρησιμοποιούνται. Η εξωγενής μεταβολική ενεργοποίηση μπορεί να ενσωματωθεί κατάλληλα στη δοκιμασία αυτή.

δ) Δοκιμασία IN VIVO για την επισήμανση γενετικής βλάβης.

Ο κύριος ρόλος της δοκιμασίας IN VIVO στις τέσσερις κατηγορίες δοκιμασιών συνίσταται στο να διαπιστώνεται κατά πόσο κάποια μεταλλαξιογόνος ουσία δεν έχει επισημανθεί από τις δοκιμασίες IN VIVO εξ αιτίας των ακατάλληλων συστημάτων μεταβολικής ενεργοποίησης που χρησιμοποιήθηκαν.

Οι περισσότερο αξιόπιστες δοκιμασίες είναι αυτές με τις οποίες διαπιστώνεται χρωμοσωμική βλάβη π.χ. μετάφαση του μυελού των οστών και δοκιμασίες παρουσίας μικροπυρήνων (micronucleous tests), καθώς και οι δοκιμασίες που αφορούν μεταλλάξεις όπου το επικρατούν γονίδιο είναι θανατηφόρο (dominant lothal test). Το «mouso apot test» χρησιμοποιείται ολοένα και σε μεγαλύτερο βαθμό ως δοκιμασία IN VIVO για μεταλλάξεις σωματικών γονιδίων (somatic gene nutations).

Όλες οι δοκιμασίες πρέπει να είναι αξιόπιστες και να διεξάγονται σύμφωνα με την καθιερωμένη μεθοδολογία που ορίζεται στη σύγχρονη διεθνή βιβλιογραφία.

Υπάρχει μία σημαντική παράλειψη στην προτεινόμενη δέσμη δοκιμασιών όπως αυτή περιγράφεται παραπάνω, και συνίσταται στο γεγονός ότι η δέσμη δεν περιλαμβάνει μία δοκιμασία που να προορίζεται κατά κύριο λόγο για τον εντοπισμό μετάλλαξης γονιδιώματος (χρωμοσωμικές απώλειες κατά την κυτταρική διαίρεση - ανευπλοειδία) (non - disjunction, aneuploidy).

Οι ειδικές μέθοδοι που αναπτύσσονται τώρα δεν είναι επαρκώς αξιόπιστες ώστε να ενσωματωθούν στο παρόν κείμενο.

Οι παρούσες οδηγίες διαμορφώθηκαν με βάση τα σημερινά επιστημονικά δεδομένα. Πρέπει να αναμένεται ότι στο μέλλον θα εμφανισθούν νέες και τροποποιημένες μέθοδοι ελέγχου οι οποίες θα εφαρμόζονται στην πράξη. Υπό το φως των μελλοντικών αυτών εξελίξεων, οι επεξηγηματικές αυτές οδηγίες πρέπει να ενημερώνονται κατά διαστήματα.

4. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων :

Στόχος των μεθόδων δοκιμασίας που αφορούν τη μεταλλαξιογένεση είναι να εξακριβώνεται - με κάποια λογική βεβαιότητα - κατά πόσο μία ουσία διαθέτει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες ή όχι.

Πέραν τούτου εξετάζεται κατά πόσον τα λαμβανόμενα αποτελέσματα υποδηλώνουν την ύπαρξη γενετικών κινδύνων για τον άνθρωπο.

Στην περίπτωση που όλα τα αποτελέσματα πείθουν ότι η ουσία δεν εμφανίζει επιδράσεις σε καμία από τις δοκιμασίες, τότε φαίνεται λογικό να συνάγεται το συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος μετάλλαξης είναι σε χαμηλά επίπεδα τα οποία είναι αποδεκτά (αν και μπορεί να θεωρηθεί ανεπαρκής απόδειξη απουσίας καρκινογόνου δράσης).

Στην περίπτωση που όλα τα αποτελέσματα, τόσο στις IN VITRO όσο και στις IN VIVO δοκιμασίες, δείχνουν ότι η ένωση έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες, υπάρχουν βάσιμες ενδείξεις για την ύπαρξη κινδύνου για τον άνθρωπο. Συχνά συμβαίνει να μην είναι ομοιόμορφα τα αποτελέσματα. Κάτι τέτοιο πρέπει να αναμένεται, δεδομένου ότι οι δοκιμασίες έχουν σχεδιασθεί ώστε να έχουν διαφορετικά τελικά σημεία (end - points) και/ή διαφορετικά χαρακτηριστικά για τη μεταβολική ενεργοποίηση.

Στις περιπτώσεις αυτές η σημασία των θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων δεν πρέπει να κρίνεται από τον αριθμό τους αλλά από τη φύση τους. Για παράδειγμα, στην παραπάνω δέσμη δοκιμασιών, ένα θετικό αποτέλεσμα σε δοκιμασία IN VIVO έχει μεγαλύτερη βαρύτητα από μία θετική δοκιμασία σε βακτήρια.

Αυτή η διαφορά δεν ισχύει προκειμένου περί αρνητικών αποτελεσμάτων, δεδομένου ότι μία αρνητική δοκιμασία IN VIVO δεν αποδυναμώνει κατ' ανάγκη τη σειρά των θετικών αποτελεσμάτων που ελήφθησαν IN VITRO. Οι γονιδιοτοξικές ιδιότητες της ουσίας μπορούν να διερευνούνται καλύτερα με τη διεξαγωγή συμπληρωματικών ερευνών. Εναπόκειται στον παραγωγό να κρίνει εάν χρειάζεται να διεξαχθούν συμπληρωματικές δοκιμασίες καθώς και ποιες πρέπει να επιλεγούν. Η εκλογή αυτή πρέπει να εξαρτάται από τα αποτελέσματα που είναι ήδη διαθέσιμα, από τις άλλες ιδιότητες της ουσίας, καθώς και από τη χρήση για την οποία προορίζεται. Ενδέχεται επίσης να είναι σκόπιμη η συνεργασία με τις αρμόδιες αρχές.

5. Αξιολόγηση της σχέσης Κίνδυνοι / Ωφέλεια :

Όταν αποδεικνύεται ότι κάποια ουσία έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες, το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι η ουσία αντιπροσωπεύει κίνδυνο γενετικής βλάβης στον άνθρωπο (και ταυτόχρονα κίνδυνο δημιουργίας όγκου).

Οι δοκιμασίες σε θηλαστικά, όπως η δοκιμασία ευρέσεως κληρονομούμενων χρωμοσωμικών μεταθέσεων (heritable translocation test) ή η δοκιμασία εντοπισμού γονιδιακών ανωμαλιών επί των χρωμοσωμάτων (specific locus test), μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι χρήσιμες για την εκτίμηση του γενετικού κινδύνου στους ανθρώπους. Οι δοκιμασίες αυτές είναι πολυδάπανες και απαιτούν μεγάλο αριθμό ζώων, και ως εκ τούτου η υιοθέτησή τους σε ορισμένες περιπτώσεις πρέπει να είναι απόλυτα δικαιολογημένη.

Στη συνολική εκτίμηση κίνδυνοι / ωφέλεια κάποιου μεταλλαξιογόνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όχι μόνο τα αποτελέσματα των δοκιμασιών για τον εντοπισμό μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων, αλλά επίσης και η φαρμακοκινητική, ο μεταβολισμός και η σύνολική τοξικολογική συμπεριφορά. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη η χρήση για την οποία προορίζεται το ιδιοσκεύασμα ο βαθμός έκθεσης σε αυτό, η ηλικία και η κατάσταση του ασθενούς από πλευράς δυνατοτήτων αναπαραγωγής, καθώς και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι που η χρησιμοποίηση κάποιας εναλλακτικής ουσίας συνεπάγεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΚΑΡΔΙΟΤΟΝΩΤΙΚΟΙ ΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ

1. Γενικά :

Οι παρακάτω επεξηγηματικές σημειώσεις χρησιμεύουν στην κλινική αξιολόγηση των καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών και επίσης μπορούν να εφαρμοσθούν και για άλλα φάρμακα που έχουν παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις στην καρδιά, δηλ. θετική ινοτρόπο και αρνητική χρονοτρόπο και δρομοτρόπο δράση.

Οι παρούσες επεξηγηματικές σημειώσεις κινούνται στο πλαίσιο των προδιαγραφών και Πρωτοκόλλων της Υπουργικής Απόφασης Α6 10395/85 και αποβλέπουν στην ερμηνεία της Απόφασης αυτής όσον αφορά τα συγκεκριμένα προβλήματα που παρουσιάζουν οι καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες και τα παρόμοια φάρμακα.

Κατά την αντιμετώπιση καρδιακών παθήσεων στην κλινική πρακτική καθώς και κατά την αξιολόγηση τέτοιων φαρμάκων συναντώνται πολλές φορές δυσκολίες οι οποίες, για παράδειγμα, πηγάζουν από :

— το μικρό εύρος θεραπευτικής τοξικής δόσης των ουσιών αυτών.

— προβλήματα φαρμακοκινητικής, όπως η τάση να αθροίζονται

— προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας

— του πολλαπλούς εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα.

— το γεγονός ότι αναπόφευκτα, οι μελέτες για τα φάρμακα αυτά αφορούν ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση των οποίων η εξέλιξη της πάθησης δεν είναι σταθερή και η αιτιολογία ποικίλλει.

2. Προβλήματα που προκύπτουν από το μικρό εύρος θεραπευτικής τοξικής δόσης. :

α) Γενικές παρατηρήσεις :

Όχι σπάνια μικρή υπέρβαση της ενδεδειγμένης θεραπευτικής δόσης προκαλεί εξωκαρδιακά συμπτώματα τοξικότητας χωρίς ένδειξη καρδιακής τοξικότητας.

Εξ' άλλου είναι δύσκολο να προσδιορισθεί εάν η δόση είναι ανεπαρκής. Οι μέθοδοι προσδιορισμού των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα έχουν διευρύνει κάπως τις σχετικές γνώσεις, χωρίς όμως να έχει κατανοηθεί ακόμα πλήρως. η σχέση μεταξύ φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής αφενός, και θεραπευτικού αποτελέσματος και τοξικότητας αφετέρου.

β) Συστάσεις

Παρά τα προβλήματα που αφορούν τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα, οι εν λόγω προσδιορισμοί πρέπει να διενεργούνται, δεδομένου ότι μπορούν να παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες, κατά πόσον μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τοξικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου ή των προϊόντων μεταβολισμού του στους υποδοχείς ή σε άλλα όργανα-στόχους και εάν αποτυχία μιας θεραπείας συνδέεται με μη αναμενόμενες χαμηλές τιμές. Χρήσιμο θα ήταν να παρέχονται, εφόσον αυτό είναι δυνατό, πληροφορίες ποσοτικής φύσεως για τη συσχέτισή της με τις χορηγούμενες δόσεις.

3. Αθροιστική τάση :

α) Γενικές παρατηρήσεις

Οι καρδιοτονωτικοί γλυκωσίδες προσλαμβάνονται με σχετικά βραδείς ρυθμούς από τους ιστούς, δεσμεύονται από αυτούς σε μεγάλη έκταση, και έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής και διάρκεια δράσης παρατεταμένη. Ως εκ τούτου, οι φαρμακοκινητικοί και φαρμακοδυναμικοί παράγοντες πρέπει να προσδιορίζονται με ακρίβεια.

β) Συστάσεις

Πρέπει να προσδιορίζονται σαφώς τα δοσολογικά όρια προκειμένου να αποφεύγεται η εκτεταμένη άθροιση. Πρέπει να παρέχονται κλινικά και αν είναι δυνατό φαρμακοκινητικά δεδομένα που να δικαιολογούν τα δοσολογικά σχήματα για τη χρόνια θεραπεία, τόσο με δόση εφόδου (εφόσον κρίνεται αναγκαίο), όσο και χωρίς, σε ασθενείς στους οποίους ενδείκνυται η χορήγηση τέτοιων φαρμάκων, συνοδευόμενα από στοιχεία που αφορούν το χρόνο από την έναρξη της θεραπείας μέχρι τις πρώτες ενδείξεις κλινικού αποτελέσματος. Έτσι, ακόμη και αρχικές κλινικές μελέτες της δράσης του φαρμάκου πρέπει να συνεχίζονται περισσότερο από όσο είναι αναγκαίο για να λαμβάνονται σταθερά επίπεδα στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η διάρκεια της βασικής έρευνας εξαρτάται από τη φαρμακοκινητική του συγκεκριμένου γλυκοσίδη. Επιπλέον, όπως συμβαίνει με άλλα φάρμακα χρόνιας χρήσης, πρέπει να εξετάζονται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα η αποτελεσματικότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδίως οι πιθανές κλινικές ενδείξεις άθροισης. Κατά τη διάρκεια των μελετών αυτών να αναζητούνται περαιτέρω στοιχεία που να αποκλείουν τον κίνδυνο άθροισης. Στην ανάλυση των δεδομένων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κλινικοί παράγοντες, όπως αυτοί που αναφέρονται στην παράγραφο 4, οι οποίοι μπορούν να μεταβάλουν ριζικά τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου.

4. Προβλήματα που αφορούν τη Βιοδιαθεσιμότητα :

α) Γενικές παρατηρήσεις

Σχετικά μικρές διαφορές στη φαρμακοτεχνική μορφή μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικών διακυμάνσεων στις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα μεταξύ διαφορετικών ατόμων, λόγω των διαφορών στην ταχύτητα και την έκταση της απορρόφησης των καρδιοτονωτικών γλυκωσιδών μετά PER OS χορήγηση. Λόγω του μικρού θεραπευτικού εύρους των καρδιοτονωτικών γλυκωσιδών, διαφορετικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να αποβούν επικίνδυνες. Έχει δειχθεί σαφώς ότι ο παράγοντας αυτός είναι πρωταρχικής σημασίας για τους περισσότερους καρδιοτονωτικούς γλυκωσίδες. Στην κλινική πρακτική απαντάται διαφόρου βαθμού βιοδιαθεσιμότητα, από 3 % περίπου για την από του στόματος λαμβανόμενη ουαβαΐνη, μέχρι 90 % περίπου στην περίπτωση της διγιτοξίνης. Όσο μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνονται οι διαφορές των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, στο ίδιο και σε διαφορετικά άτομα, (Individual and Intersubject Variations).

Η από του στόματος απορρόφηση εξαρτάται από τις φαρμακοχημικές ιδιότητες του γλυκοσίδη και από τη φαρμακοτεχνική μορφή του.

β) Συστάσεις

Στην περίπτωση που το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί τόσο ενδοφλεβίως όσο και από το στόμα, η επί τοις εκατό βιοδιαθεσιμότητα της PER OS μορφής (δισκίο, κάψουλα ή διάλυμα) αξιολογείται κατά ιδεώδη τρόπο συγκρίνοντας τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που λαμβάνονται μετά από χορήγηση από το στόμα με αυτά που λαμβάνονται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Πρέπει να παρέχεται πλήρης περιγραφή των ραδιοχημικών ή άλλων βιοχημικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται σε τέτοιες μελέτες για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του φαρμάκου και/ή των μεταβολιτών του στο πλάσμα ή τα ούρα και να δηλώνεται η ακρίβεια, η ευαισθησία και η αξιοπιστία της προτεινόμενης μεθόδου. Κατά τη μέτρηση της περιοχής που περικλείεται κάτω από την καμπύλη (AUC) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αρκετά μακρά φάση κατανομής των καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών στους διαφόρους ιστούς, καθώς και η περιοχή της γραφικής παράστασης που υπολογίζεται όταν προεκταθεί η φάση απομάκρυνσης στο άπειρο.

Βιοδιαθεσιμότητα κάτω του 50 % είναι απίθανο να γίνει αποδεκτή για οποιαδήποτε καρδιοτονωτικό γλυκοσίδη. Οι ατομικές διακυμάνσεις πρέπει να προσδιορίζονται και να είναι όσο το δυνατόν μικρότερες.

Για κάθε νέο γλυκοσίδη πρέπει να προσδιορίζεται η ταχύτητα διαλυτοποίησης (Dissolution Rate) In Vitro. Σε περίπτωση που υπάρξουν μεταγενέστερες τροποποιήσεις στη φαρμακοτεχνική μορφή ή τη φαρμακοτεχνολογική επεξεργασία πρέπει να υποβληθούν νέες και επαρκείς μελέτες In Vitro της ταχύτητας διαλυτοποίησης. Σε ορισμένες τέτοιες περιπτώσεις, ανάλογα με τα ευρήματα των In Vitro μελετών και την έκταση της τροποποίησης , πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα της In Vivo σύγκρισης της ταχύτητας και της έκτασης της απορρόφησης της νέας φαρμακοτεχνικής μορφής με την παλιά, με μέτρηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, χρησιμοποιώντας είτε εφάπαξ, είτε πολλαπλές δόσεις του φαρμάκου.

Συνιστάται να υποβάλλονται μελέτες σταθερών συγκεντρώσεων στο πλάσμα κατά τη χρόνια από του στόματος χορήγηση (μελέτες πολλαπλών δόσεων).

Εάν έχει αποδειχθεί ότι είναι γνωστό και σημαντικό το ποσοστό του φαρμάκου που απεκκρίνεται αμετάβλητο από τα ούρα, οι προσδιορισμοί στα ούρα μπορούν να γίνονται αποδεκτοί για συγκριτικές μελέτες βιοδιαθεσιμότητας.

5. Κλινικές Δοκιμασίες και Παράγοντες που Επηρεάζουν την Αποτελεσματικότητα και την Ασφάλεια :

α) Γενικές παρατηρήσεις

Η κλινική αποτελεσματικότητα ενός γλυκοσίδη πρέπει να αποδεικνύεται σε ομάδες με ικανοποιητικό αριθμό ασθενών με κλινικά σύνδρομα που αποτελούν την κύρια ένδειξη των γλυκοσιδών, π.χ. ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και τα-

χεία μαρμαρυγή του κόλπου. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια εξαρτώνται από πολλούς εξατομικευμένους παράγοντες. Δεδομένα που ισχύουν για τη χορήγηση του γλυκοσίδη σε υγιείς εθελοντές μπορεί να μην ισχύουν παρουσία ενός ή περισσοτέρων από αυτούς παράγοντες.

Ενώ η επίδραση παραγόντων (όπως η νεαρή ή η προχωρημένη ηλικία και οι διαταραχές της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας) συνήθως μπορεί να αξιολογείται σωστά με τη βοήθεια φαρμακοκινητικών μελετών, δεν συμβαίνει το ίδιο με παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακοδυναμική, όπως υποκαλιαιμία και η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς.

β) Συστάσεις

Είναι αναγκαίο να γίνεται πλήρης αξιολόγηση των κλινικά σημαντικών επιδράσεων του γλυκοσίδη σε ασθενείς με μαρμαρυγή του κόλπου, καθώς και προσδιορισμός των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Παρά το γεγονός ότι είναι δυσκολότερο , είναι εξαιρετικά επιθυμητό και ουσιώδες να παρέχονται ποσοτικά δεδομένα για την καρδιακή λειτουργία (π.χ. καρδιακός δείκτης) σε τουλάχιστον μερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κανονικό φλεβοκομβικό ρυθμό, στους οποίους χορηγούνται καρδιακοί γλυκοσίδες με σκοπό να υπάρξει ένα θετικό ινότροπο αποτέλεσμα ή να προληφθεί η εμφάνιση ταχυαρρυθμιών. Πρέπει επίσης εφόσον αυτό είναι δυνατό, να παρέχονται στοιχεία για τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Για τα νέα φάρμακα πρέπει να είναι γνωστό εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών. Μολονότι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών είναι συμπτώματα υπερδοσολίας , τόσο οι εξωκαρδιακές όσο και οι ενδεχόμενες καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες (αρρυθμίες) πρέπει να περιγράφονται με σαφήνεια. Δεν είναι απαραίτητο να είναι μεγάλος ο αριθμός των ασθενών που εξετάζονται, όμως οι κλινικές μελέτες πρέπει να σχεδιάζονται, να διεξάγονται και να καταγράφονται με προσοχή. Οι κλινικές μελέτες διεξάγονται κατά προτίμηση σε ασθενείς χωρίς τους παράγοντες των επιπλοκών που προαναφέρθηκαν (4.1.), δεν πρέπει όμως να αποκλείονται και τα δεδομένα που λαμβάνονται από ασθενείς με επιπλοκές.

6. Δυσκολίες Ακριβούς Καθορισμού της Προτεινομένης Δοσολογίας :

Συστάσεις σχετικά με τη δόση συμπεριλαμβανομένων και των δόσεων εφόδου πρέπει να βασίζονται σε έγκυρα φαρμακοκινητικά δεδομένα. Η χορήγηση δοσολογικών σχημάτων τα οποία διαφέρουν από τα συνήθη, πρέπει να βασίζεται σε καλά τεκμηριωμένες παρατηρήσεις, σε κατάλληλα κλινικά σύνδρομα όπως η ταχεία μαρμαρυγή του κόλπου, η νεφρική, ηπατική ή θυρεοειδική δυσλειτουργία, ή σε παρατηρήσεις κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού (ανάταξη).

Εάν προβάλλεται ειδικά η ασφάλεια ή η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις,αυτό πρέπει να τεκμηριώνεται με κατάλληλες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες.

Συστάσεις για τα Πληροφοριακά Έντυπα (DATA SHEETS) και τα Φύλλα Οδηγιών

α) Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα

Πάντοτε πρέπει να προτείνονται δοσολογικά σχήματα για τα παιδιά, τους ηλικιωμένους ασθενείς και άλλες ομάδες για τις οποίες απαιτούνται ειδικά δοσολογικά σχήματα. Δεδομένου ότι η θεραπευτική αποτελεσματικότητα των καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών μπορεί να επηρεάζεται από πλήθος ενδογενών και εξωγενών , φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών παραγόντων, και οι περισσότεροι από αυτούς εμφανίζονται σε σοβαρές κλινικές καταστάσεις, πρέπει να συνιστάται η δοσολογία (μεταβολές της δόσης ή των μεσοδιαστημάτων μεταξύ διαδοχικών δόσεων, ή άλλα θεραπευτικά μέτρα) για τις εξής καταστάσεις :

α. Ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας

β. Ηπατική ανεπάρκεια

γ. Υπο-και υπερθυρεοειδισμός

δ. Νέα και ηλικιωμένα άτομα

Πρέπει να εφιστάται η προσοχή στη χορήγηση καρδιακών γλυκοσιδών στις εξής καταστάσεις :

ε. Υποκαλιαιμία

στ. Υπερασβεστιαιμία

ζ. Υπομαγνησιαιμία

η. Αποκατάσταση του καρδιακού ρυθμού (ανάταξη)

θ. Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

β. Αλληλεπιδράσεις

Εάν υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να εμφανισθούν αλληλεπιδράσεις και ότι αυτές είναι κλινικά σημαντικές πρέπει να μελετώνται διεξοδικά και να αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών.

γ) Προφυλάξεις

Πρέπει να παρέχεται κάθε πληροφορία σχετικά με τα θεραπευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση τυχαίας υπερδοσολογίας ή ηθελημένης (αυτο)δηλητηρίασης.

8. Σταθεροί Φαρμακευτικοί Συνδυασμοί

Λόγω του μικρού θεραπευτικού εύρους των καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών και της ανάγκης για προσεκτική εξατομίκευση της δοσολογίας, είναι εξαιρετικά απίθανο οι σταθεροί φαρμακευτικοί συνδυασμοί καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών να ανταποκρίνονται στις προδιαγραφές και τα πρωτόκολλα (βλ. τις επεξηγηματικές σημειώσεις) για τους σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς της Υπουργικής Απόφασης Α6 10395/85.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ

1. Γενικά :

Οι επεξηγηματικές αυτές σημειώσεις κινούνται στο πλαίσιο των Προδιαγραφών και Πρωτοκόλλων της Υπ. Απόφασης Α6 10935/85 και αποβλέπουν στην ερμηνεία των κειμένων αυτών όσον αφορά τα ειδικά κλινικά προβλήματα που συνδέονται με την τεκμηρίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Οι σημειώσεις αυτές αφορούν κυρίως τα αντισυλληπτικά που έχουν ορμονική δράση και χορηγούνται PER OS στις γυναίκες. Εξυπακούεται ότι όσον αφορά άλλα αντισυλληπτικά που υπόκεινται στις νομοθετικές διατάξεις περί φαρμάκων, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας γίνεται με ανάλογες αλλά όχι αναγκαστικά τις ίδιες μεθόδους.

Για τα αντισυλληπτικά σκευάσματα που περιέχουν δύο ή περισσότερα δραστικά συστατικά πρέπει να διερευνώνται τα σημεία που αναφέρονται στις επεξηγηματικές σημειώσεις για τους σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς, δηλ. οι ιδιότητες των μεμονωμένων δραστικών συστατικών και η συμβολή τους στο συνολικό αποτέλεσμα πρέπει να είναι γνωστές.

Στις περιπτώσεις όπου ένα νέο αντισυλληπτικό μπορεί να θεωρηθεί ως τροποποίηση κάποιου άλλου με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια(ιδίως στις περιπτώσεις όπου τροποποιείται η δοσολογία ή αντικαθίσταται ένα οιστρογόνο από κάποιο άλλο αποδεκτό οιστρογόνο), είναι δυνατό να απλοποιηθούν οι κλινικές μελέτες με την προϋπόθεση ότι η θεωρητική βάση, στην οποία στηρίζεται το νέο σκεύασμα, είναι τεκμηριωμένη.

1. Κλινικές - Φαρμακολογικές Μελέτες:

Οι κλινικές - φαρμακολογικές μελέτες που διεξάγονται με κάποιο από του στόματος αντισυλληπτικό (και στην περίπτωση σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού με τα δραστικά συστατικά του) ανταποκρίνονται στα πρότυπα που καθορίζονται στο τρίτο μέρος των Προδιαγραφών και Πρωτοκόλλων, Κεφάλαιο ΙΙ στοιχείο Α, σημεία 1 έως 4, (Παράρτημα Ι της Υπουργικής Απόφασης) Α6 /10395/ 1985 και παρέχουν δεδομένα για:

α) η φαρμαλογική δράση ή δράσεις στον άνθρωπο, μέσω της οποίας (των οποίων) επιτυγχάνεται το αντισυλληπτικό αποτέλεσμα.

β) Άλλες φαρμακολογικές δράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα και στη διαδικασία αναπαραγωγής, συμπεριλαμβάνοντας τη δράση στη δραστηριότητα του υποθαλάμου και της υπόφυσης, στην ενδοκρινή δραστηριότητα των ωοθηκών, στην ωορρηξία, στην ιστολογία και και τη βιοχημική δραστηριότητα του ενδομητρίου, στη βλέννη του τραχήλου της μήτρας και την εκκριτική δραστηριότητα και την κυτταρολογία του κόλπου. Οι επιδράσεις στη λειτουργία των σαλπίγγων, οι οποίες δεν είναι δυνατό σήμερα να μελετηθούν στον άνθρωπο. μπορούν να διερευνηθούν σε ζώα.

γ) Την έκταση της προγεσταγόνου, οιστρογόνου, ανδρογόνου, κορτικοστεροειδικής επίδρασης και των άλλων ορμονικών και αντι-ορμονικών επιδράσεων που έχει το προϊόν και καθεμία από τις δραστικές ουσίες του στον άνθρωπο. Η ποσοτική μελέτη ορισμένων από τις επιδράσεις αυτές (ιδίως της ανδρογόνου και αντι-ανδρογόνου), από κλινική-φαρμακολογική άποψη, μπορεί να είναι δύσκολη, είναι όμως δυνατό να συναχθούν συμπεράσματα για τα παραπάνω, από μελέτες σε ζώα κι από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τις δοκιμασίες αποτελεσματικότητας.

δ) Τη φύση και την ορμονική δραστηριότητα των κυρίων μεταβολιτών.

ε) Τις ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις που είναι δυνατό να μειώνουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

ζ) Τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορύν να εμφανιστούν με προϊόντα του τύπου αυτού ακόμη και σε περιορισμένο πληθυσμό, συμπεριλαμβάνοντας αυτές που αφορούν την ηπατική λειτουργία, τη δραστηριότητα των επινεφριδίων, το μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων, τον αιμοστατικό μηχανισμό και τη θυροειδική λειτουργία.

2. Κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια:

Οι κλινικές μελέτες που αφορούν ένα από του στόματος αντισυλληπτικό ανταποκρίνονται στα πρότυπα που καθορίζονται στο τρίτο μέρος των Προδιαγραφών και Πρωτοκόλλων, Κεφάλαιο ΙΙ στοιχείο Β, εφόσον διέπονται από τις εξής αρχές:

α) Ομάδες πληθυσμού που μετέχουν στη μελέτη.

Οι ομάδες πληθυσμού στις οποίες διεξάγεται η μελέτη πρέπει να είναι συγκρίσιμες με αυτές της χώρας ή των χωρών όπου προτείνεται η κυκλοφορία του προϊόντος. Παράγοντες όπως οι διαιτητικές συνήθειες, οι ενδημικές νόσοι, το βάρος του σώματος, ο αναλφαβητισμός κ.ά., μπορούν να αλλοιώσουν σε σημαντικό βαθμό τα αποτελέσματα κάποιας αντισυλληπτικής μεθόδου.

β) Απαιτούμενη ευρύτητα των μελετών (SCOPE OF TRIALS)

Οι κλινικές μελέτες πρέπει να είναι εκτεταμένες ώστε να επιτρέπουν την αξιόπιστη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας (βάσει του PEARL INDEX και της μεθόδου του Πίνακα Ζωής (LIFE TABLE) και της συχνότητας εμφανίσεως ανεπιθύμητων ενεργειών. Στην πράξη απαιτείται η μελέτη 20.000 περίπου κύκλων θεραπείας όταν πρόκειται για κάποιο εντελώς νέο αντισυλληπτικό προϊόν π.χ. για αντισυλληπτικό που περιέχει νέο προγεσταγόνο). Όταν οι μελέτες αφορούν κάποιο προϊόν που αποτελεί τροποποίηση υφισταμένου, είναι δυνατό μερικές φορές να συνάγονται έγκυρα συμπεράσματα από μικρότερο αριθμό κύκλων θεραπείας.

Δεδομένου ότι τόσο η δράση του προϊόντος, όσο και η συνέπεια με την οποία χρησιμοποιείται, μπορύν να μεταβάλλονται κατά τη χρόνια λήψη, ένα σημαντικό μέρος του υπό μελέτη συνολικού πληθυσμού πρέπει να έχει χρησιμοποιήσει το αντισυλληπτικό για διάστημα όχι μικρότερο των δώδεκα μηνών, δηλαδή το ένα τέταρτο περίπου του συνόλου των διαθεσίμων στοιχείων πρέπει να προέρχεται από παρατεταμένη λήψη.

Μολονότι η ευρείας κλίμακας μελέτη ενός αντισυλληπτικού από του στόματος πρέπει κατά κανόνα να είναι πολυκεντρική, μόνο τα στοιχεία που προέρχονται από τα κέντρα που απέκτησαν σημαντική εμπειρία με το συγκεκριμένο προϊόν πρέπει να περιλαμβάνονται στη συνολική ανάλυση.

γ) Παράγοντες που πρέπει να εξετάζονται για την επιλογή ατόμων σε μελέτη που αφορά αντισυλληπτικό προϊόν.

Κατά τη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση που πραγματοποιούνται κατά την επιλογή ατόμων, πρέπει να γίνεται λεπτομερής καταγραφή των παραγόντων κινδύνου, των σχετικών αντενδείξεων και άλλων στοιχείων που ενδέχεται να έχουν σημασία στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τέτοιοι παράγοντες είναι οι εξής:

Ηλικία
Παχυσαρκία
Κάπνισμα (ποσότητα - συνήθειες κ.λπ.)
Κατανάλωση οινοπνευματωδών
Καρδιαγγειακές παθήσεις
Ψυχικές διαταραχές ή συμπτώματα
Ημικρανίες
Ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές
Επιληψία
Αναιμία
Διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού
Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας
Ηπατικές διαταραχές
Νεοπλάσματα.

Πρέπει να διερευνάται το μαιευτικό, γυναικολογικό και αντισυλληπτικό ιστορικό και να καταγράφεται η πρόσφατη ή η τρέχουσα λήψη φαρμάκων.

Τα ευρήματα για ορισμένα από τα παραπάνω σημεία θα οδηγήσουν με σαφήνεια στον αποκλεισμό ορισμένων ατόμων από τη μελέτη.

δ) Καταγραφή των στοιχείων.

Σε μία μελέτη ανισυλληπτικών τα στοιχεία που αφορούν τον κάθε ασθενή καταγράφονται σε κατάλληλα έντυπα, όπως αυτό που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Τα άτομα που λαμβάνουν μέρος στη δοκιμασία πρέπει να έρχονται σε επαφή με τους ερευνητές ανά διαστήματα όχι μεγαλύτερα των τριών μηνών.

Όλα τα άτομα που συμμετέχουν σε τέτοιες μελέτες πρέπει να υφίστανται περιοδικά γυναικολογική εξέταση η οποία θα περιλαμβάνει λήψη κολπικού επιχρίσματος, καθώς και εξέταση του μαστού, του βάρους και της πίεσης του αίματος, δοκιμασία σακχαρουρίας, τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού των καταμηνίων κύκλων και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες υπάρχουν υπόνοιες. Οι ασθένειες που παρουσιάσθηκαν καθώς και οι διαταραχές που διαπιστώνει ο ασθενής όπως και οι μεταβολές της LIBIDO, πρέπει να καταγράφονται.

Στις υποομάδες πρέπει να διεξάγονται διεξοδικές εργαστηριακές εξετάσεις για τον εντοπισμό τυχόν αποκλίσεων από τα φυσιολογικά επίπεδα όσον αφορά την κατάσταση του ενδομητρίου, την ηπατική λειτουργία, το μεταβολισμό των λιπιδίων, τις αιματολογιές παραμέτρους, την ποσοστιαία αναλογία λευκωματινών και σφαιρινών, τους ηλεκτρολύτες

του ορού, τη σύσταση των ούρων, τη λειτουργία των επινεφριδίων, το μεταβολισμό των υδατανθράκων και κάθε παράμετρο που τα φαρμακολογικά και τοξικολογικά ευρήματα μπορεί να αφορούν. Στις χπεριπτώσεις εντοπισμού σαφών ανωμαλιών, η ασθενής πρέπει να υφίσταται κλινική εξέταση και να καταγράφονται τα ευρήματα, ανεξάρτητα με το κατά πόσον το συγκεκριμόνο άτομο εξακολουθεί να συμμετέχει στη δοκιμασία.

Οι ασθενείς που έγιναν δεκτοί στη μελέτη παρά το γεγονός ότι παρουσίασαν εξ αρχής ορισμένους παράγοντες κινδύνου ή λειτουργικές διαταραχές, πρέπει να εξετάζονται τακτικά κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και μάλιστα στους τομείς που παρουσίασαν τα προβλήματα αυτά.

Στις περιπτώσεις αποτυχίας της αντισύλληψης πρέπει να καταγράφονται στοιχεία για την εγκυμοσύνη και την κατάσταση του βρέφους ή του εμβρύου και να αξιολογείται η πιθανότητα της μη συμμόρφωσης του ασθενούς στις οδηγίες εφαρμογής της αντισύλληψης.

Όταν κάποιο άτομο αποχωρεί από τη μελέτη, πρέπει να καταγράφονται οι λόγοι της αποχώρησης, και, εφόσον είναι δυνατό, πρέπει να παρακολουθείται το άτομο μετά την αποχώρηση προκειμένου να προσδιορισθεί ο χρόνος της επανάληψης της εμμηνορρυσίας και της γονιμότητας καθώς και οι τυχόν επιπτώσεις σε επακόλουθη εγκυμοσύνη.

Συνέχιση της παρακολούθησης (FOLLOW - UP). Για τα άτομα που παρουσίασαν σημαντικές διακυμάνσεις των μεταβολικών λειτουργιών, πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση, προκειμένου να δ.ερευνάται, το κατά πόσον και το πότε οι λειτουργίες αυτές επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά την περάτωση της δοκιμασίας.

ε) Ανάλυση των στοιχείων.

ι) Γενικά

Τα στοιχεία που αφορούν την αποτελεσματικότητα, τον έλεγχο του κύκλου, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τα εργαστηριακά ευρήματα, πρέπει να παρουσιάζονται τόσο για το σύνολο του ερευνητικού προγράμματος όσο και για την κάθε μεμονωμένη μελέτη και να αναλύονται, προκειμένου να εντοπισθεί η ενδεχόμενη σχέση τους με παράγοντες που είναι δυνατό να επηρεάζουν τα ευρήματα.

(ιι) Αποτελεσματικότητα.

Στην περίπτωση που σημειώθηκαν εγκυμοσύνες κατά τη διάρκεια της μελέτης, πρέπει να υποβάλλεται λεπτομερής ανάλυση κάθε περίπτωσης.

(ιιι) Έλεγχος κύκλου

Τα στοιχεία που αφορούν τον έλεγχο του κύκλου πρέπει να καταγράφονται και να παρουσιάζονται κατά τρόπο, ώστε να είναι σαφής η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των εμμηνορρυσιακών διαταραχών, των κηλιδώσεων, των ενδιαμέσων αιμορραγιών και της αμμηνόρροιας και έτσι να διακρίνεται κάθε διαφορά μεταξύ ατόμων ή για κάποιο χρονικό διάστημα. Είναι χρήσιμο να προσδιορίζεται σε ποιο βαθμό τέτοιου είδους γεγονότα θεωρήθηκαν αποδεκτά από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη και από τους ερευνητές.

(IV) Εργαστηριακά ευρήματα.

Τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα πρέπει να αναλύονται επίσης προκειμένου να διευρευνηθεί το ενδεχόμενο να συσχετίζονται με κλινικά ευρήματα στα συγκεκριμένα άτομα.

ζ) Απόλυτη και σχετική αποτελεσματικότητα και σφάλεια.

Ένα αντισυλληπτικό από τους στόματος θεωρείται αποτελεσματικό, εφόσον ο βαθμός της αντισύλληψης που επιτυγχάνεται, όταν το προϊόν χρησιμοποιείται από ένα φυσιολογικό πληθυσμό υπό πραγματικές συνθήκες, δεν είναι μικρότερος από αυτόν που επιτυγχάνεται με άλλες αντισυλληπτικές μεθόδους ευρείας αποδοχής. Το ενδεχόμενο μικρότερου βαθμού αποτελεσματικότητας μπορεί να είναι ανεκτό, εφόσον αντισταθμίζεται από πλεονεκτήματα όσον αφορά την ασφάλεια και την ανοχή. και εφόσον οι πιθανότητες αποτυχίας της αντισύλληψης μπορούν να προσδιορίζονται ποσοτικά και να εξηγούνται με σαφήνεια στα κείμενα που προορίζονται για το χρήστη.

Ένα αντισυλληπτικό από του στόματος θεωρείται μη επιβλαβές, εφόσον οι ανεπιθύμητες ενέργειες του δεν είναι σοβαρότερες ή μεγαλύτερες διάρκειας από αυτές των αντισυλληπτικών από του στόματος, που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως, και εφόσον δεν προκαλεί επίμονες διαταραχές της εμμηνορρυσίας κατά τη χρόνια λήψη ή επίμονες μεταβολές μετά τη διακοπή λήψης.

η) Μελέτες μετά την κυκλοφορία.

Μολονότι η Υπουργική Απόφαση Α6 10395/85 δεν απαιτεί τη διεξαγωγή μελετών μετά την κυκλοφορία, στην περίπτωση κυκλοφορίας ενός νέου τύπου αντισυλληπτικού από του στόματος θα πρέπει να συνεχίζονται μακροχρόνιες κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του.

Κάτι τέτοιο θα διευκόλυνε σε μεγάλο βαθμό την αξιολόγηση των αναφορών σχετικά με τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V.

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΟΥ ΧΡΗΣΤΗ ΓΙΑ ΤΑ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ

1. Γενικά :

Το κείμενο αυτό αναφέρει τις πληροφορίες για τα αντισυλληπτικά από του στόματος οι οποίες θα πρέπει να αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσεως των προϊόντων αυτών.

Πρέπει να σημειωθεί ότι :

α) Το κείμενο απευθύνεται αποκλειστικά στη γυναίκα που χρησιμοποιεί το προϊόν, και ως εκ τούτου τα θέματα που περιλαμβάνει είναι επιλεγμένα και γραμμένα σε κατανοητή γλώσσα. Εάν οι οδηγίες χρήσεως προορίζονται να παρέχουν πληροφορίες στο γιατρό ή το φαρμακοποιό, θα πρέπει να είναι πολύ εκτενέστερες. Στην περίπτωση αυτή, είναι σκόπιμο να διαχωρίζονται οι τεχνικές πληροφορίες από αυτές που απευθύνονται στο χρήστη του φαρμάκου.

β) Το κείμενο αυτό ανταναλλά το σημερινό επίπεδο γνώσεων και αναφέρεται στα από του στόματος αντισυλληπτικά τα οποία περιέχουν προγεσταγόνα και οιστρογόνα, που χρησιμοποιούνται για την αναστολή της ωορρηξίας. Για αντισυλληπτικά άλλου τύπου ίσως να απαιτείται κάποια τροποποίηση του κειμένου αυτού.

γ) Το κείμενο αυτό καθορίζει ένα γενικό πλαίσιο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι σκόπιμη η παροχή λεπτομερέστερων ή εκτενέστερων πληροφοριών, ή η παράλειψη σημείων τα οποία δεν ανταποκρίνονται στην εκάστοτε εθνική παγματικότητα.

δ) Το κείμενο πρέπει να είναι εύκολα κατανοητό από το μέσο χρήστη αντισυλληπτικών.

ε) Η σειρά παρουσίασης των πληροφοριών δεν χρειάζεται οπωσδήποτε να είναι αυτή που αναφέρεται.

2. Φύση του προϊόντος :

Πρέπει να προσδιορίζεται η φύση του προϊόντος και ο (οι) σκοπός (οί) για τον (τούς) οποίο (ους) προορίζεται. Στις περιπτώσεις λοιπόν που κάποιο προϊόν προορίζεται να χρησιμοποιηθεί τόσο ως αντισυλληπτικό όσο και στη γυναικολογία για θεραπευτικούς σκοπούς, αυτό πρέπει να είναι σαφές.

3. Επαφή με το γιατρό σας :

Το τμήμα αυτό είναι σκόπιμο να περιλαμβάνει τα εξής :

α) «Πρέπει να συμβουλετείτε το γιατρό σας προτού αρχίσετε να παίρνετε το ιδιοσκεύασμα αυτό. Μόνο εκείνος μπορεί να κρίνει αν είναι κατάλληλο για σας. Πρέπει επίσης να συμβουλεύεστε το γιατρό σας προτού αλλάξετε ένα από του στόματος αντισυλληπτικό με κάποιο άλλο.

β) Σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν είναι γενικά σκόπιμο να καταφεύγετε στα αντισυλληπτικά από του στόματος. Έχει μεγάλη σημασία να αναφέρετε στο γιατρό σας αν είχατε ποτέ κάποια από τις εξής παθήσεις :

θρόμβους στα κάτω άκρα ή τους πνεύμονες.
εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιακές προσβολές ή στηθάγχη.
καρκίνο ή όγκο, ή υπόνοια για ενδεχόμενη ύπαρξή τους,
ασυνήθιστη αιμορραγία του κόλπου, χωρίς να έχει εξακριβωθεί η αιτιολογία της.
ίκτερο

Για τον ίδιο λόγο πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας αν υπάρχουν λόγοι που σας κάνουν να πιστεύεται ότι είστε ήδη έγκυος.

γ) Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατό ο γιατρός να θέλει να πάρει ορισμένες ιδιαίτερες προφυλάξεις ή να σας συμβουλεύσει να χρησιμοποιήσετε άλλο είδος αντισύλληψης.

Βεβαιωθείτε ότι όντως γνωρίζεται αν είχατε ποτέ :

— Κάποια ανωμαλία στο μαστό ή έκκριση από το μαστό,
— διαβήτη,
— υψηλή πίεση του αίματος,
— υψηλό ποσοστό λιπιδίων ,
— ημικρανία,
— καρδιακή πάθηση,
— πάθηση των νεφρών,
— επιληψία,
— κώφωση,
— κατάθλιψη,
— ινομύωμα της μήτρας,
— πάθηση της χοληδόχου κύστεως.

Για τον ίδιο λόγο πρέπει ν' αναφέρετε στο γιατρό σας αν και πόσο καπνίζετε, (τοπολύ κάπνισμα αυξάνει τις πιθανότητες να εμφανισθούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και για τυχόν φάρμακα στα οποία χρειάζεται να καταφεύγετε συχνά, συμπεριλαμβάνοντας τα αναλγητικά.

4. Πως να χρησιμοποιείτε το προϊόν αυτό :

Το τμήμα αυτό πρέπει να περιλαμβάνει :

α) Σαφείς οδηγίες όσον αφορά :

— Την ημέρα λήψεως του πρώτου δισκίου.
— Την ώρα που πρέπει να λαμβάνετε το δισκίο (εφόσον έχει σημασία),
— Τη διάρκεια της λήψεως σε κάθε κύκλο,
— Τη σειρά με την οποία πρέπει να χρησιμοποιηθούν τα δισκία (στην περίπτωση που η τοποθέτησή τους στην συσκευασία ακολουθεί μία συγκεκριμένη σειρά).
— Την ημέρα κατά την οποία πρέπει να αρχίσει πάλι η θεραπεία κατά το δεύτερο και τους επόμενους κύκλους.

β) Σαφείς οδηγίες για το τι πρέπει να κάνει ο χρήστης σε περίπτωση που :

— Ξεχάσει να πάρει ένα ή περισσότερα δισκία.
— Εμφανίζεται αιμοραγία μετά την διακοπή.

γ) Προειδοποιήσεις σχετικά με τις συνθήκες υπό τις οποίες το σκεύασμα πιθανόν να μη δρά όπως π.χ. κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας (ιδιαίτερα στην περίπτωση που έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως σκεύασμα με μεγαλύτερη δόση δραστικής ουσίας), κατά ταυτόχρονη λήψη ορισμένων άλλων φαρμάκων και μετά από εμφάνιση εμέτων και σοβαρής διάρροιας.

5. Γενικές Πληροφορίες και συστάσεις :

α) Πρέπει να αναφέρεται σε γενικές γραμμές η αξιοπιστία (αποτελεσματικότητα) του σκευάσματος.

β) Πρέπει να συνιστάται στο χρήστη να ενημερώνει τους άλλους γιατρούς ή χειρούργους τους οποίους συμβουλεύεται για οποιαδήποτε αιτία, για το γεγονός ότι παίρνει αντισυλληπτικά από του στόματος, δεδομένου ότι αυτό μπορεί να είναι σημαντικό για τη διάγνωση ή τη θεραπεία.

γ) Πρέπει να συνιστάται στο χρήστη να επισκέπτεται πάλι το γιατρό που του συνέστησε το φαρμακευτικό προϊόν, ανά τακτά διαστήματα, σε χρόνο που θα συμφωνήσουν από κοινού και ιδίως :

— Στην περίπτωση που εμφανίζονται σοβαρά συμπτώματα στο διάστημα που παίρνει το φάρμακο,

— Στην περίπτωση που έχει κάποιο λόγο που υποψιάζεται ότι συνέλαβε,

— Πριν από επανέναρξη της θεραπείας μετά από διακοπή της,

— Πρίν από την επανέναρξη της θεραπείας μετά από εγκυμοσύνη ή κατά τη γαλουχία.

δ) Πρέπει να γίνεται ενημέρωση του χρήστη για το τι ενδέχεται να επακολουθήσει όταν διακόψει τη λήψη του σκευάσματος (π.χ. το χρόνο εμφάνισης του επόμενου κύκλου και την ανάκτηση της γονιμότητας) και να συνιστάται σ' αυτόν να επισκεφθεί εκ νέου το γιατρό στην περίπτωση που συμβεί κάτι ασυνήθιστο μετά τη διακοπή.

ε) Πρέπει να συνιστάται στη γυναίκα που επιθυμεί να καταστεί έγκυος να αποφεύγει τη σήλληψη επί τρίμηνο μετά τη διακοπή της αντισύλληψης από του στόματος, κατά τρόπο ώστε η αναπαραγωγική λειτουργία να επανέλθει πλήρως στο φυσιολογικό ρυθμό της.

6. Ανεπιθύμητες ενέργειες :

α) Πρέπει ν' αναφέρονται οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και ορισμένες ενδείξεις για το κατά πόσον είναι συχνότερες κατά την έναρξη της θεραπείας.

Μεταξύ των ενεργειών αυτών πρέπει να αναφέρονται τα γαστρεντερικά συμπτώματα, ο ελαφρός πονοκέφαλος, οι ενοχλήσεις και οι εξοιδήσεις του μαστού, η ελαφρά αύξηση του βάρους, το χλόασμα και η ελαφρά κατάθλιψη.

Πρέπει να περιγράφονται επίσης οι επιπτώσεις του συγκεκριμένου προϊόντος στον καταμήνιο κύκλο.

β) Πρέπει να αναφέρονται οι λιγότερο συχνές αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως η θρόμβωση και η χολόσταση και να επισημαίνονται οι προειδοποιητικές ενδείξεις των οποίων η εμφάνιση πρέπει να οδηγήσει σε άμεση επαφή με το γιατρό, όπως :

—εκκρίσεις του μαστού και σχηματισμός οζιδίων στο μαστό.
— σημαντικές μεταβολές των χαρακτηριστικών του καταμήνιου κύκλου.
— εμφάνιση έντονων κολπικών εκκριμάτων,
— ίλιγγοι, τάση προς λιποθυμία,
— ίκτερος,
— ξαφνική εξασθένηση της όρασης,
— ξαφνικός πόνος στο θώρακα ή την κοιλιά,
— πόνος ή οίδημα στα κάτω άκρα,
— σοβαρός πονοκέφαλος ή ημικρανία,
— οποιοδήποτε μη αναμενόμενο σύμπτωμα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

Φύλλα Οδηγιών Χρήσεως για Αντιμικροβιακά Φάρμακα

1. Γενικές Παρατηρήσεις :

Λόγω της ευρύτητας των διαθεσίμων αντιμικροβιακών προϊόντων και της συνθετότητας των πληροφοριών που απαιτούνται για καθένα από αυτά, προκειμένου να γίνει η καλύτερη δυνατή επιλογή και χρήση προϊόντος για κάθε περίπτωση, η μέχρι κάποιου βαθμού τυποποίηση της παρουσίασης των τεχνικών πληροφοριών για προϊόντα του εν λόγω τύπου προσφέρει πλεονεκτήματα.

Οι παρούσες οδηγίες αφορούν όλα τα αντιμικροβιακά φάρμακα, ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης ή τη φαρμακοτεχνική μορφή.

Στην παρουσίαση των πληροφοριών που αφορούν ένα αντιμικροβιακό φάρμακο, συγκρίσεις με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να αναφέρονται με την κοινόχρηστη ονομασία, είναι σκόπιμες μόνον εφόσον αποτελούν απαραίτητο στοιχείο κατανόησης της σωστής χρήσης του φαρμάκου.

Λόγω της πιθανότητας μεταβολών της αντοχής των μικροοργανισμών , τα πληροφοριακά έντυπα για τους αντιμικροβιακούς παράγοντες πρέπει να αναφέρουν την ημερομηνία σύνταξής τους και να αναθεωρούνται όποτε αυτό είναι αναγκαίο.

2. Γενική Μορφή :

Το κείμενο πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα τμήματα, με την εξής σειρά και με τους ακόλουθους τίτλους :

Σύνθεση

Μικροβιολογία
Φαρμακοκινητική
Ενδείξεις
Αντενδείξεις
Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης
Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας
Προειδοποιήσεις
Προφυλάξεις
Αλληλεπιδράσεις
Δοσολογία και άλλες οδηγίες χρήσης
Ανεπιθύμητες ενέργειες
Τοξικολογία στον άνθρωπο και αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας
Αποθήκευση και σταθερότητα
Συσκευασία

Όλα τα παραπάνω τμήματα δεν αναφέρονται απαραίτητα σε κάθε τύπο παρουσίασης αντιμικροβιακού παράγοντα. Για παράδειγμα, για ορισμένα φάρμακα εξωτερικής χρήσεως ή φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα, τα οποία έχουν ελάχιστη απορρόφηση (POORLY ABSOPBED), αρκεί παραδείγματος χάριν να αναφέρεται το γεγονός αυτό αντί να περιλαμβάνονται λεπτομερή στοιχεία φαρμακοκινητικής. Στην περίπτωση όμως που η απορρόφηση του εν λόγω τύπου φαρμάκου αυξάνεται σημαντικά λόγω βλάβης του δέρματος ή του εντέρου, αυτό πρέπει να δηλώνεται.

Οι παρακάτω τομείς έχουν ιδιαίτερη σημασία για τις αντιμικροβιακές ουσίες :

(α) Μικροβιολογία.

Πρέπει να αναφέρεται η φαρμακολογική κατάταξη, η φύση και ο τρόπος δράσεως του φαρμάκου. Πρέπει επίσης να αναφέρονται οι ευαίσθητες στο φάρμακο ομάδες μικροοργανισμών. Τα στοιχεία αυτά πρέπει να στηρίζονται σε δοκιμασίες στις οποίες χρησιμοποιούνται πολλαπλά, προσφάτως απομονωθέντα, μη επιδημιολογικώς σχετιζόμενα στελέχη από κάθε είδος στο οποίο ο αιτών δηλώνει ότι το φάρμακο επιδρά. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στους μικροοργανισμούς που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι ή που δεν είναι ευαίσθητοι στο φάρμακο, ιδίως όταν, λόγω της σύστασης του φαρμάκου, κάτι τέτοιο δεν αναμένεται. Το κείμενο πρέπει να καθιστά σαφές σε ποιά έκταση, πόσο γρήγορα και υπό ποίους όρους αναπτύσσεται αντοχή. Η τυχόν ανάπτυξη διασταυρούμενης αντοχής με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες, πρέπει να αναφέρεται. Πρέπει επίσης, εφόσον αυτό είναι δυνατό, να αναφέρονται και τα όρια (break points) ευαισθησίας.

Στην περίπτωση που περιλαμβάνονται στοιχεία για την Ελάχιστη Ανασταλτική Συγκέντρωση (minimum inhibitory conceration–mic), για να είναι αυτά έγκυρα πρέπει να ανταποκρίνονται στις εξής απαιτήσεις :

Οι ευαίσθητοι μικροοργανισμοί πρέπει να περιλαμβάνονται κατά ομάδες σε πίνακα, κατ' αυξάνουσα σειρά τιμών Ελάχιστης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης (mic).

Πρέπει να περιγράφονται εν συντομία οι προδιαγραφές που αφορούν τις μικροβιολογικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό τιμών mic π.χ. η ποσότητα του εμβολιαζομένου, υλικού, η καταγωγή των οργανισμών και ο αριθμός των δοκιμασθέντων στελεχών, το μέσο και η ημερομηνία της μελέτης.

Η ύπαρξη μεγάλης διαφοράς στις τιμές Ελάχιστης Ανασταλτικής Συγκέντρωσης και Ελάχιστης Βακτηριοκτόνου Συγκέντρωσης (MIC και MBC) πρέπει να αναφέρεται. Όταν επιτυγχάνονται, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής χορήγησης, συγκεντρώσεις οι οποίες in virto είναι βακτηριοκτόνες αυτό μπορεί να αναφέρεται εφόσον είναι κλινικώς σημαντικό. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να προσδιορίζονται οι μικροοργανισμοί και η στάθμη που επιτεύχθηκαν οι συγκεντρώσεις.

Στην περίπτωση που διαπιστώνεται σημαντικού βαθμού συνέργεια ή ανταγωνισμός με άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα, το γεγονός πρέπει να επισημαίνεται.

β) Φαρμακοκινητική

Συνιστάται να ομαδοποιούνται τα φάρμακα για την φαρμακοκινητική στον άνθρωπο σε τέσσερις επί μέρους τομείς που αφορούν την απορρόφηση, την κατανομή, τον βιομετασχηματισμό και την απομάκρυνση.

i) Βιοδιαθεσιμότητα και απορρόφηση

Πρέπει να αναφέρεται η βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού συστατικού του φαρμάκου.

Πρέπει να αναφέρονται οι παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά την έκταση και την ταχύτητα απορρόφησης.

ii) Κατανομή και επίπεδα πλάσματος.

Για τα αντιμικροβιακά φάρμακα πρέπει να αναφέρονται τα κλινικώς σημαντικά στοιχεία που αφορούν την κατανομή.

Τα ακόλουθα σημεία είναι πολύ σημαντικά :

Οι μέσες μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις ορού ή πλάσματος, μετά από χορήγηση δια της κατάλληλης οδού, προσδιορίζοντας μη χηρηγούμενη δόση, το δοσολογικό σχήμα και τα χρονικά διαστήματα στα οποία επιτυγχάνεται μία μέγιστη συγκέντρωση. Στην περίπτωση που η ατομική διακύμανση της συγκέντρωσης του φαρμάκου είναι μεγάλη, το γεγονός αυτό πρέπει να επισημαίνεται.

Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα.

Η είσοδος σε άλλα υγρά του σώματος, στο βαθμό που αφορά τις ενδείξεις και ή την τοξικότητα.

Σε περίπτωση ενδοκυτταρικής διείσδυσης του φαρμάκου, το γεγονός αυτό πρέπει να αναφέρεται.

Όταν η κατανομή είναι κυρίως εξωκυτταρική, αρκεί να αναφέρεται η συγκέντρωση του ελευθέρου φαρμάκου στο πλάσμα.

Στο βαθμό που αυτό αφορά τη θεραπευτική χρήση, τα όργανα ή οι ιστοί όπου η διείσδυση του φαρμάκου είναι περιορισμένη (π.χ. οφθαλμός, προστάτης, Κ.Ν.Σ.).

Στις περιπτώσεις που μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το φάρμακο αθροίζεται σε συγκεκριμένα όργανα ή ιστούς και το γεγονός αυτό είναι σημαντικό από κλινική ή τοξικολογική άποψη, πρέπει να αναφέρεται.

iii) Βιομετασχηματισμός

Πρέπει να αναφέρεται η πορεία του βιομετασχηματισμού. Για τα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρονται τα διαθέσιμα στοιχεία που αφορούν τους μεταβολίτες που έχουν σημαντική αντιμικροβιακή ή τοξική δράση.

iv) Απέκκριση

Πρέπει να αναφέρεται ο τρόπος απέκκρισης του φαρμάκου και οι σημαντικοί μεταβολίτες του. Η απέκκριση στα ούρα, τη χολή και τα κόπρανα πρέπει να αποδίδονται ως ποσοστό του συνόλου της χορηγουμένης δόσεως, και, όπου αυτό είναι κλινικά σημαντικό, να αναφέρονται οι συγκεντρώσεις που, είναι πιθανό να επιτευχθούν. Πρέπει επίσης να αναφέρεται η απέκριση στα πτύελα, εφόσον αυτή είναι σχετική με τις ενδείξεις.

γ) Ενδείξεις

Πρέπει να καθορίζεται με σαφήνεια ότι το φάρμακο ενδείκνυται μόνο για ασθένειες που προκαλούνται από μικροοργανισμούς οι οποίοι είναι ευαίσθητοι στο φάρμακο. Πρέπει να περιορίζονται οι ενδείξεις ενός νέου αντιμικροβιακού φαρμάκου, προκειμένου να διατηρείται η χρησιμότητά του όσο το δυνατό περισσότερο.

Είναι αποδεκτό να αναφέρονται συνοπτικά τα όργανα και οι ιστοί, τις μικροβιακές προσβολές των οποίων αντιμετωπίζει αποτελεσματικά το φάρμακο. Δεν είναι σκόπιμο να αναφέρονται συγκεκριμένες ασθένειες, εκτός των περιπτώσεων όπου η κλινική χρησιμότητα ενός φαρμάκου μπορεί να προσδιορισθεί μόνο με βάση μία συγκεκριμένη ασθένεια, ή όπου είναι αναγκαίο να υπογραμμίζεται ότι το φάρμακο είναι ακατάλληλο για την αγωγή συγκεκριμένης κατάστασης. Όταν αναφέρονται οι συγκεκριμένες ασθένειες ή οι ειδικοί όροι, με την προϋπόθεση ότι η αξία του φαρμάκου στις περιπτώσεις αυξές έχει αποδειχθεί.

Δεν είναι αποδεκτή η αναφορά γενικών ενδείξεων (π.χ. «χειρουργικές λοιμώξεις», «παιδιατρικές λοιμώξεις»).

Όταν σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται άλλη μορφή χορηγήσεως του φαρμάκου, το γεγονός αυτό πρέπει να επισημαίνεται.

δ) Χρήση κατά την διάρκεια της γαλουχίας.

Πρέπει να αναφέρεται εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο γάλα και εάν υπάρχει κίνδυνος ευαισθητοποίησης του βρέφους.

ε) Προφυλάξεις

Εάν υπάρχουν άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα με τα οποία προκαλείται διασταυρούμενη υπερευαισθησία και/ή διασταυρούμενη αντοχή, αυτά πρέπει να αναφέρονται.

Το ενδεχόμενο επιμόλυνσης με μη ευαίσθητους μικροοργανισμούς πρέπει να αναφέρεται, όπου απαιτείται.

στ) Δοσολογία και άλλες οδηγίες χρήσεως

Πρέπει να αναφέρονται οι συνήθεις δόσεις στις διάφορες κλινικές καταστάσεις στις οποίες το φάρμακο ενδείκνυται. Οι δόσεις αυτές μπορεί να παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους.

Πρέπει να αναφέρεται ειδικά κατά πόσο είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας ή παρουσία άλλης συμπαρομαρτούσας ασθένειας. Πρέπει επίσης να καθορίζεται εάν το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιείται από πολύ νεαρά και πολύ ηλικιωμένα άτομα.

Στην περίπτωση που το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιείται σε παιδιά, νεογνά και πρόωρα βρέφη, πρέπει να αναφέρεται το δοσολογικό σχήμα για παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, στο οποίο η δόση εκφράζεται σε kg ή m2 φαρμάκου την ημέρα. Για τα παιδιά άνω των 3 ετών και τους ενήλικες μπορεί να αναφέρεται η συνολική δόση.

Εφόσον είναι σκόπιμο, πρέπει να αναφέρεται ειδικό δοσολογικό σχήμα για ηλικιωμένα άτομα, ιδίως όταν η φυσιολογική εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας το καθιστά αναγκαίο.

Πρέπει, εφόσον είναι γνωστές, να αναφέρονται οι μέγιστες ασφαλείς συνολικές δόσεις για το σύνολο της θεραπείας. Στην περίπτωση που το φάρμακο υπάρχει πιθανότητα να χορηγηθεί δι' εγχύσεως, πρέπει να αναφέρεται η συμβατότητα του φαρμάκου με τη μέθοδο αυτή χορηγήσεως.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

Προδιαγραφές κλινικών δοκιμασιών για φάρμακα χρονίας χρήσης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ενώ η Υπουργική Απόφαση Α6-10395, παράρτημα Ι, μέρος 3, παρέχει τις γενικές προδιαγραφές των κλινικών μελετών, οι παρούσες οδηγίες αφορούν τις κλινικές μελέτες που απαιτούνται για τα φάρμακα χρόνιας χρήσης. Κατά τον προγραμματισμό και σχεδιασμό μακροχρόνιων μελετών που διεξάγονται πριν από την έγκριση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ιδιαίτερα προβλήματα που δημιουργούνται από κάθε τύπο φαρμάκου και νόσου. Τα κατωτέρω αποτελούν γενικές κατευθυντήριες γραμμές και δεν αποκλείουν ειδικές συστάσεις για ιδιαίτερες θεραπευτικές κατηγορίες.

1. Ορισμός της χρόνιας χρήσης :

α) Η χρόνια χρήση ορίζεται ως η περίπτωση κατά την οποία φάρμακο χορηγείται κανονικά για σημαντική περίοδο, δηλαδή για συνεχή περίοδο έξι μηνών τουλάχιστον, ή συχνά κατά διακεκομένο τρόπο, έτσι ώστε η συνολική έκθεση στο φάρμακο να είναι η ίδια.

β) Η αγωγή με το φάρμακο λοιπόν μπορεί να καταταχθεί στις ακόλουθες κατηγορίες :

1. Περιστασιακή, π.χ. η τακτική χρήση αναγλητικού για την αντιμετώπιση περιστατικής οδονταλγίας ή κεφαλαλγίας, ή μη επαναλαμβανόμενη χρήση αντιβιοτικού ή αναισθητικού αερίου. Η περίπτωση αυτή δεν συνιστά χρόνια χρήση.

2. Διακεκομμένη λήψη, π.χ. η τακτική λήψη αντιβιοτικού για χρονία βροχίτιδα, ή η τακτική λήψη αναλγητικού σε περιπτώσεις δυσμηνόρροιας.

3. Παρατεταμένη λήψη π.χ. θεραπεία επιληψίας, υπέρτασης, ρευματοειδούς αθρίτιδας, καρδιακής ανεπάρκειας.

4. Χρήση εφ' όρου ζωής.

Οι κατηγορίες 3 και 4 θεωρούνται ότι υπάγονται στη χρόνια χρήση και αφορούν κάθε φάρμακο το οποίο η τρέχουσα ιατρική πρακτική υπάγει σε μία από τις κατηγορίες αυτές, ανεξάρτητα από οποιεσδήποτε συστάσεις της ενδιαφερομένης εταιρίας. Το κατά πόσον η θεραπευτική αγωγή που υπάγεται στην κατηγορία (2) συνιστά χρόνια χρήση κατά την έννοια των οδηγιών του υπομνήματος αυτού εξαρτάται από τις συγκεκριμένες περιστάσεις, ιδίως από τη φύση της διαταραχής, τους ενδεχόμενους κινδύνους καθώς και από την εμπειρία χρήσης της ουσίας. Τα παραπάνω παραδείγματα έχουν ενδεικτικό χαρακτήρα και δεν εξαντλούν το θέμα.

2. Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας με μακροχρόνιες μελέτες.

α) Για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα κατά τη χρόνια χρήση προϋποτίθεται ότι η αποτελεσματικότητα της βραχυχρόνιας χρήσης έχει αποδειχθεί για κάθε προτεινόμενη χρήση με ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε το προτεινόμενο σκεύασμα στην προτεινόμενη δοσολογία. Πρέπει επίσης ν' αποδειχθεί ότι η αποτελεσματικότητα διατηρείται κατά τη χρόνια ή επαναλαμβανόμενη - διακεκομμένη λήψη.

β) Στις περιπτώσεις που υπάρχουν αντικειμενικά κριτήρια αποτελεσματικότητας χρησιμοποιούνται αυτά αντί των υποκειμενικών κριτηρίων.

γ) Η διάγνωση και η ύπαρξη παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς που μετέχουν σε κλινική μελέτη πρέπει να ορίζονται με ακρίβεια. Οι ασθενείς πρέπει να είναι όσο το δυνατό αντιπροσωπευτικότεροι του πληθυσμού ο οποίος στη συνέχεια θα υποβληθεί σε θεραπεία με το φάρμακο. Ειδικότερα, πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την κατά περίπτωση ενσωμάτωση των ομάδων οριακής ηλικίας (ηλικιωμένοι, παιδιά).

Όσον αφορά γενικότερα την αποτελεσματικότητα, η τεκμηρίωση για κάθε προτεινόμενη ένδειξη πρέπει να βασίζεται σε καλά ελεγχόμενες μελέτες, κάθε μία των οποίων περιλαμβάνει επαρκή αριθμό συγκρίσιμων ασθενών ώστε να θεμελιώνεται η επιστημονική εγκυρότητα, με κατάλληλα και σαφώς καθορισμένα κριτήρια αποτελεσματικότητας (well defined end points).

Ο αριθμός των ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη, πρέπει να είναι τέτοιος ώστε να καταδεικνύονται επαρκώς οι σημαντικές διαφορές. Σε περίπτωση, μη σημαντικών διαφορών σε σχέσει με τα φάρμακα σύγκρισης, είναι απαραίτητο να αποδεικνύεται μέσω του υπολογισμού της ισχύος ή των διαστημάτων εμπιστοσύνης, ότι η ευαισθησία της μελέτης επαρκεί να καταδείξει τις σχετικές διαφορές. Κανονικά πρέπει να διεξάγονται τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Εικονικά σκευάσματα (placebo) χρησιμοποιούνται στις κατάλληλες περιπτώσεις.

Άλλοι τύποι μελετών, εφόσον σχεδιάζονται και διεξάγονται προσεκτικά, μπορεί να παρέχουν συμπληρωματική απόδειξη της αποτελεσματικότητας.

Η διάρκεια των μελετών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τον επιδιωκόμενο σκοπό των δοκιμασιών και τη φύση του φαρμάκου. Θα ήταν αρκετό να ληφθούν υπόψη οι τυχόν αυτόματες διακυμάνσεις στην πορεία της ασθένειας, η πιθανή επίδραση του φαρμάκου στην πορεία της διαταραχής και οι μεταβολές όσον αφορά τη συμμόρφωση (compliance) που πιθανόν να εμφανισθούν.

Στην περίπτωση που πιστεύεται ότι εποχιακές διακυμάνσεις επηρεάζουν την πορεία της ασθένειας ή την ανταπόκριση στη θεραπεία, το γεγονός αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη στο σχεδιασμό των μελετών και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνει τουλάχιστον μία ανάλυση όλων των ασθενών

που υποβλήθηκαν σε θεραπεία καθώς και των ομάδων ελέγχου, συμπεριλαμβάνοντας τους ασθενείς που αποχώρησαν για οποιαδήποτε αιτία. Οι λόγοι για τους οποίους οι ασθενείς δεν συμπλήρωσαν την περίοδο της μελέτης, πρέπει, όποτε αυτό είναι δυνατό, να καταγράφονται. Απαιτείται πλήρως τεκμηριωμένη περιγραφή όλων των σημαντικών συμβάντων, ακόμη και αυτών που συμβαίνουν μετά την διακοπή θεραπείας.

δ) Στις περιπτώσεις που έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα με βραχυχρόνιες μελέτες σε υψηλότερα δοσολογικά επίπεδα από αυτά που προτείνονται στις μακροχρόνιες μελέτες, η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας πρέπει να στηρίζεται σε επαρκή αριθμό ασθενών, η μελέτη των οποίων έγινε με τις πραγματικές δόσεις ή στο πλαίσιο των προτεινομένων δοσολογικών ορίων.

Έλεγχος της ασφάλειας με μακροχρόνιες μελέτες

α) Όπως με τα φάρμακα για βραχυχρόνια λήψη, είναι σημαντικό να αποδεικνύεται ότι έχει μελετηθεί επαρκής αριθμός ασθενών ώστε να έχει αποκλεισθεί η εμφάνιση συχνών και σοβαρών ανεπιθυμήτων ενεργειών και να έχει προσδιορισθεί η συχνότητα ελαφρότερων επιπλοκών. Οι ισχυρισμοί για σχετικά χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να στηρίζονται σε συγκριτικές μελέτες. Η κλινική εμπειρία πρέπει γενικά να περιλαμβάνει στοιχεία που αφορούν μεγάλη και αντιπροσωπευτική ομάδα ασθενών (π.χ. 100) στους οποίους έχει χορηγηθεί το φάρμακο επί δώδεκα τουλάχιστον μήνες, ανεξάρτητα από τις ενδείξεις. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό ο αιτών να δικαιολογήσει την παρακολούθηση μεγαλυτέρου αριθμού ασθενών (200–300) για μικρότερο χρονικό διάστημα (6 μήνες). Αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία στις περιπτώσεις φαρμάκων διακεκομμένης χορήγησης. Στην περίπτωση που η μοναδική ένδειξη κάποιου φαρμάκου είναι μία σπάνια ασθένεια, μπορεί να γίνει δεκτός μικρότερος αριθμός ασθενών.

Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να υφίστανται πλήρη παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση κλινικών, βιοχημικών και αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, για ορισμένα φάρμακα θα ήταν χρήσιμο να είναι γνωστή η επίδραση στο αιμοσοποιητικό σύστημα. Οι ακριβείς προδιαγραφές θα ποικίλουν οπωσδήποτε ανάλογα με τη φύση του φαρμάκου, και τη, διαταραχή καθώς και με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες από συγγενείς ουσίες. Φυσικά, η πλήρως παρακολουθούμενη αυτή ομάδα κατά κανόνα συνιστά τμήμα μόνο συνολικής κλινικής εμπειρίας που αναφέρεται στη μακροχρόνια χρήση. Στοιχεία για μεμονωμένους ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί το φάρμακο για μεγαλύτερες περιόδους, πρέπει, εφόσον υπάρχουν, να υποβάλλονται.

β) Για οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο προτείνεται για χρόνια χρήση πρέπει επίσης να αποδίδεται σημασία στα εξής ειδικά σημεία.

i) Καμμία μελέτη που έχει διενεργηθεί πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου δεν είναι δυνατό να δίδει μία πλήρη εικόνα των μακροπρόθεσμων ανεπιθύμητων ενεργειών, και οι παρασκευαστές πρέπει να αναλάβουν την παρακολούθηση της πορείας του φαρμάκου μετά τη θέση του σε κυκλοφορία.

ii) Απαραίτητα στοιχεία για την άθροιση του φαρμάκου με το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα, καθώς και για την ασφάλεια και καταλληλότητα του σχήματος αυτού. Τα στοιχεία αυτά πρέπει να συμπληρώνονται με κλινική απόδειξη της ασφάλειας.

iii) Με την χρόνια χορήγηση αυξάνονται προφανώς οι πιθανότητες, σύγχρονης λήψης άλλων φαρμάκων. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει λοιπόν να δίδεται στο πρόβλημα των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων.

iv) Στις περιπτώσεις που μπορεί να εμφανισθούν εποχιακές ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. φωτοευαισθησία, χρειάζονται οι κατάλληλες αποδείξεις για την ασφάλεια του φαρμάκου, ενώ στις περιπτώσεις εμφάνισης ανεπιθυμήτων ενεργειών σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών (π.χ. ηλικιωμένοι, παιδιά) στους οποίους μπορεί να χορηγηθεί το φάρμακο, χρειάζεται να αποδεικνύεται η ασφάλεια του στους ασθενείς αυτούς.

v) Όταν εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες σε ειδική κατηγορία ασθενών, και η χορήγηση του φαρμάκου σε κατηγορίες εκτός των ως άνω ασθενών, παρουσιάζεται ασφαλής, η τεκμηρίωση της ασφάλειας πρέπει να στηρίζεται στην παρακολούθηση επαρκούς αριθμού ασθενών στις κατηγορίες για τις οποίες προτείνεται η χορήγηση του φαρμάκου.

vi) Πρέπει, όπου χρειάζεται, να διερευνάται η εμφάνιση συμπτωμάτων στερήσεως ή φαινομένου αναπήδησης (rebound effect) μετά την διακοπή του φαρμάκου. Οπότε αυτό είναι δυνατό, πρέπει να γίνεται διάκριση των παραπάνω εκδηλώσεων, από την απλή υποτροπή των αρχικών συμπτωμάτων.

vii) Στην περίπτωση που εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τη χορήγηση υψηλοτέρων δόσεων από τις προτεινόμενες, η τεκμηρίωση της ασφάλειας πρέπει να στηρίζεται στη μελέτη επαρκούς αριθμού περιστατικών μέσα στα προτεινόμενα δοσολογικά όρια.

4. Σταθεροί φαρμακευτικοί συνδυασμοί

(Βλ. Παράρτημα vi της Υπουργικής Απόφασης Α6 10395/85 για τους σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς).

Κατά βάση οι οδηγίες αυτές αφορούν νέους φαρμακευτικούς συνδυασμούς καθώς και εντελώς νέες ουσίες. Ωστόσο, σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση οι απαιτήσεις θα εξαρτώνται από τη φύση των ουσιών, την πρωτοτυπία του σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού και την προτεινόμενη χρήση του.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

1. Ορισμός :

Το έγγραφο αυτό αφορά τις αιτήσεις για την έγκριση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων που προορίζονται κυρίως για την χρόνια συμπτωματική θεραπεία διαταραχών όπως η ρευματοειδής αρθρίτις και η εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια καθώς και άλλων διαταραχών των αρθρώσεων, των μυών και των τενόντων. Τα φάρμακα αυτά αναφέρονται συνήθως ως «αντιρευματικά» και «αντιφλεγμονώδη».

2. Στάδια της Κλινικής Έρευνας :

α) Αρχικές βραχυχρόνιες μελέτες σε ασθενείς (3-14 ημέρες).

Οι πρώτες κλινικές μελέτες που θα διεξαχθούν σε ασθενείς θα συμβάλλουν στον προσδιορισμό της αντιφλεγμονώδους δράσης του παρασκευάσματος και των ενδεχομένων ανεπιθυμήτων ενεργειών μιας βραχυχρόνιας λήψης καθώς και στον κατά προσέγγιση υπολογισμό των δόσεων. Σε ορισμένες από τις μελέτες αυτές είναι δυνατόν να γίνονται συγκρίσεις με εικονικά φάρμακα (PLACEBO).

β) Μέσης διάρκειας μελέτες σε ασθενείς (2-8 εβδομάδες).

Σε μεταγενέστερες ελεγχόμενες μελέτες πρέπει να συγκρίνονται οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του προϊόντος, το οποίο χορηγείται σε διάφορες δόσεις, με τις ιδιότητες ενός τουλάχιστον άλλου καλά μελετημένου φαρμάκου του ιδίου τύπου το οποίο χορηγείται σε επαρκείς θεραπευτικές δόσεις.

γ) Μακροχρόνιες κλινικές μελέτες (βλ. επίσης τις οδηγίες που αφορούν τα «φάρμακα για χρόνια χρήση»).

Το γεγονός ότι τα προϊόντα αυτά πρόκειται να χρησιμοποιηθούν, για ορισμένες ενδείξεις τουλάχιστον, επί μεγάλο χρονικό διάστημα, δείχνει την εξαιρετική σημασία που έχει τόσο από πλευράς αποτελεσματικότητας όσο και από πλευράς ασφάλειας η μελέτη της δράσης τους σε περίπτωση παρατεταμένης χρήσεως.

(Ι) Αποτελεσματικότητα :

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των φαρμάκων του τύπου αυτού για καθεμία από τις κύριες ενδείξεις τους γενικά καθορίζεται με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διαρκείας έως 6 μηνών.

Όταν τα φάρμακα του τύπου αυτού ενδείκνυνται κυρίως για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, τότε η μακροχρόνια μελέτη πρέπει να αφορά την περίπτωση αυτή. Οι γνωστές εποχιακές μεταβολές που επηρεάζουν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο κατά το σχεδιασμό των μελετών όσο και κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Όταν τα φάρμακα ενδείκνυνται για τη θεραπεία της εκφυλιστικής οστεοαρθροπάθειας ή της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, πέραν των μακροχρονίων μελετών που αφορούν ειδικά τις περιπτώσεις αυτές, για τον καθορισμό της εκτάσεως και της διάρκειας των μελετών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το σύνολο των κλινικών δεδομένων που υπάρχουν για το εξεταζόμενο φάρμακο π.χ. άλλες διαθέσιμες ανάλογες μελέτες που αφορούν τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Επίσης, στις μακροχρόνιες κλινικές μελέτες πρέπει να αποδίδεται ιδιαίτερη σημασία σε όλους τους άλλους παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα, όπως π.χ. άλλες μορφές θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης διάρκειας της φάσεως αυτής, οι περισσότεροι από τους ασθενείς υποβάλλονται συγχρόνως και σε κάποια άλλη σχετική θεραπεία η οποία θα πρέπει να καταγράφεται. Συγκεκριμένα, ανεξάρτητα από το είδος της μελέτης (σημεία β και γ), αν χρειάζεται, είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται ως συμπληρωματικό θεραπευτικό μέσο κάποιο αναλγητικό φάρμακο το οποίο στερείται ουσιαστικής αντιφλεγμονώδους δράσης. Στην περίπτωση που ακολουθείται μια τέτοια θεραπεία πρέπει να αναφέρεται ξεχωριστά.

(ΙΙ) Ασφάλεια :

Όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών και τη διάρκεια της θεραπείας ισχύουν οι οδηγίες που αφορούν τα «φάρμακα για χρόνια χρήση». Οι ακριβείς απαιτήσεις ποικίλλουν αναγκαστικά μέχρις ενός βαθμού από χώρα σε χώρα, λόγω των κλιματολογικών διαφορών. Σε εύκρατα κλίματα τα φάρμακα αυτά χορηγούνται καθόλη τη διάρκεια του χρόνου ενώ σε θερμότερα κλίματα η θεραπεία διακόπτεται συνήθως το καλοκαίρι. Οι μελέτες πάντως πρέπει να σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές εποχιακές μεταβολές των ανεπιθυμήτων ενεργειών.

Η δόση και το θεραπευτικό σχήμα πρέπει να είναι εκείνες που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στην πράξη.

Μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη, πρέπει να περιλαμβάνεται επαρκής αριθμός ηλικιωμένων ατόμων.

ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΠΥΡΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Στις περιπτώσεις που αναφέρεται ή υπονοείται ότι το φάρμακο έχει συγκεκριμένη αναλγητική ή αντιπυρετική δράση, αυτό πρέπει να ερευνάται απευθείας με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν μία βραχείας διάρκειας διπλή «τυφλή» σύγκριση με ένα εικονικό σκεύασμα (PLACEBO) καθώς και συγκρίσεις με άλλα φάρμακα.

4. Κλινικές Παράμετροι :

Οι κλινικές παράμετροι σε όλες τις μελέτες πρέπει να είναι τέτοιες ώστε να παρέχουν σαφή εικόνα του βαθμού στον οποίο επηρεάζονται η διαταραχή, τα συμπτώματα και οι φυσιολογικές λειτουργίες Σαν βάση είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται τα ήδη υπάρχοντα κριτήρια για τη διάγνωση και το βαθμό βαρύτητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

5. Εξαγωγή Συμπερασμάτων :

Δεδομένου ότι οι διαταραχές των αρθρώσεων, τενόντων, θυλάκων κ.λ.π. που αντιμετωπίζονται συνήθως με αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά φάρμακα παρουσιάζουν διαφορές στην παθολογία τους, είναι σκόπιμο να μελετάται η θεραπευτική δράση ενός φαρμάκου σε διάφορους τύπους κλινικών περιπτώσεων που έχουν προσδιορισθεί σαφώς και έχουν διαγνωστεί προσεκτικά. Εξαγωγή συμπερασμάτων για τα αποτελέσματα σε άλλη διαταραχή επιτρέπεται όταν οι δύο είναι παθολογικά και κλινικά πολύ συγγενείς. Στην περίπτωση που μεταξύ των ενδείξεων του φαρμάκου περιλαμβάνεται η νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα, αυτό πρέπει να αιτιολογείται με μελέτες σε παιδιά που πάσχουν από την εν λόγω ασθένεια.

6. Ανεπιθύμητες Ενέργειες :

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και συγκεκριμένα η φύση, η συχνότητα και η σοβαρότητά τους είναι απαραίτητο να αποτελούν αντικείμενο προσεκτικής μελέτης. Κάθε ισχυρισμός σύμφωνα με τον οποίο η συχνότητα εμφανίσεως ορισμένων ανεπιθυμήτων ενεργειών του εξεταζόμενου φαρμάκου είναι μικρότερη από εκείνη άλλων προϊόντων του ιδίου τύπου, πρέπει να τεκμηριώνεται με αποδεικτικά στοιχεία που προκύπτουν μετά από χορήγηση επαρκών θεραπευτικών δόσεων. Κατά την αξιολόγηση του υλικού αυτού πρέπει να εξετάζονται με ιδιαίτερη προσοχή η γαστρεντερική ανοχή του φαρμάκου, η επίδρασή του στο αίμα και την αιμοποίηση, η επίδρασή του στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δυνατόν να προβλεφθούν βάσει των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών σε ζώα καθώς και ο βαθμός στον οποίο οι κυριώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώνται από τη δοσολογία.

Επίσης θα πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία σχετικά με τους λόγους που ορισμένοι ασθενείς αποσύρθηκαν (DROP-OUTS) από τις κλινικές μελέτες, δεδομένου ότι οι λόγοι αυτοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη σοβαρότητα ορισμένων ανεπιθυμήτων ενεργειών.

Στην περίπτωση που από ορισμένα φαρμακολογικά και/ή τοξικολογικά στοιχεία προκύπτει ότι ένα φάρμακο είναι δυνατόν να διεγείρει ή να καταστείλει την ανοσολογική αντίδραση ή να επιδράσει σημαντικά στο ανοσοποιητικό σύστημα, θα πρέπει να διεξάγονται μελέτες στις οποίες θα χρησιμοποιούνται θεραπευτικές δόσεις για να προσδιορισθεί αν οι επιδράσεις αυτές είναι σημαντικές από κλινικής πλευράς (CLINICAL IMPORTANCE).

7. Αλληλεπιδράσεις :

Κατά τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών πρέπει να ερευνώνται τυχόν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που λαμβάνονται ταυτόχρονα, όπως συμβαίνει συνήθως στην περίπτωση ηλικιωμένων ατόμων, και τηρείται προσεκτικά αρχείο όλων των φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα με το υπό εξέταση φάρμακο.

Επίσης πρέπει να διεξάγονται ειδικές μελέτες των πιθανών αλληλεπιδράσεων με συγκεκριμένα φάρμακα τα οποία είναι δυνατόν να χορηγηθούν συγχρόνως, εφόσον βέβαια υπάρχει λόγος να πιστεύεται ότι θα υπάρξουν.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΧ

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. Γενικά :

Οι ακόλουθες οδηγίες αφορούν κυρίως την κλινική αξιολόγηση φαρμάκων που προορίζονται για τη χρόνια θεραπεία επιληπτικών διαταραχών. Μακροχρόνιες κλινικές μελέτες που έχουν σχεδιαστεί σωστά είναι απαραίτητες, οι οποίες πρέπει να υποβάλλονται μαζί με βραχείας διαρκείας μελέτες που αναφέρονται σε συγκεκριμμένα θέματα αποτελεσματικότητας, ανοχής και ασφάλειας. Η μέχρι σήμερα εμπειρία έχει αποδείξει ότι ανεξάρτητα από τη νομική υποχρέωση τους, οι παρασκευαστές και οι γιατροί πρέπει να συνεχίζουν τη μελέτη φαρμάκων αυτού του τύπου και μετά την έγκριση και την κυκλοφορία τους, προκειμένου να επισημαίνουν ενδεχόμενες ασυνήθιστες ενέργειες, μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες ή μεταβολές της θεραπευτικής δράσης μετά την πάροδο μεγάλου χρονικού διαστήματος

(βλ. επίσης οδηγίες σχετικά με τα «φάρμακα χρόνιας χρήσης).

2. Ερευνητές :

Γενικά συνιστάται, εκτός από την πρωταρχική φάση των μελετών της ανοχής ή κλινική αξιολόγηση που αφορά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα πρέπει να διεξάγεται από κλινικούς έμπειρους στην ιατρική αξιολόγηση και την αντιμετώπιση της επιληψίας.

3. Επιλογή των Ασθενών :

Ιδιαίτερα κατά τα πρώτα στάδια των θεραπευτικών μελετών επιλέγονται άτομα που πάσχουν από έναν ή περισσότερους τύπους επιληπτικών παροξυσμών που έχουν καθορισθεί σαφώς και των οποίων η συχνότητα είναι γνωστή. Οι ασθενείς που επιλέγονται για τις κυρίως θεραπευτικές μελέτες, θα πρέπει να πάσχουν κατά προτίμηση από μία σταθερή μορφή επιληψίας, και αν τους έχουν ήδη χορηγηθεί φάρμακα, η από θεραπευτικής απόψεως ανταπόκρισή τους στην προηγούμενη θεραπεία πρέπει να είναι γνωστή. Ορισμένες μελέτες πρέπει επίσης να περιλαμβάνουν έρευνες για τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των χορηγηθέντων φαρμάκων σε ασθενείς με επιληψία διαφόρου βαθμού σοβαρότητος.

Προς όφελος του ασθενούς, τα νέα αντιεπιληπτικά φάρμακα συχνά πρέπει να αξιολογούνται σε συνδυασμό με άλλες καθιερωμένες θεραπείες. Αυτό είναι τελείως απαραίτητο κατά τα πρώτα στάδια της αξιολόγησης. Ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τα υπάρχοντα φάρμακα αποτελούν σημαντική υποομάδα για μελέτη με σκοπό να καθορισθεί το φάσμα ενέργειας του νέου φαρμάκου. Σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητο τα προηγούμενα φάρμακα να έχουν χορηγηθεί για επαρκώς μεγάλο χρονικό διάστημα ώστε να έχει επιτευχθεί μια σταθερή κατάσταση. Οι συγκεντρώσεις στο αίμα των φαρμάκων που χορηγήθηκαν προγενέστερα πρέπει να είναι γνωστές και σταθερές και πρέπει να συνεχίσουν να μελετώνται και μετά τη χορήγηση του νέου φαρμάκου. Αφού προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του νέου φαρμάκου με τα άλλα, θα πρέπει οπωσδήποτε να εκτιμάται και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυτού όταν χορηγείται μόνο του. Ενώ οι αρχικές θεραπευτικές μελέτες διεξάγονται συνήθως μόνο σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε νοσοκομεία, στα επόμενα στάδια είναι απαραίτητο να μελετάται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του εξεταζόμενου φαρμάκου όταν χορηγείται σε εξωτερικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ασκούν μία κανονική καθημερινή δραστηριότητα.

4. Φαρμακοκινητική και Βιοδιαθεσιμότητα :

Μεταξύ των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που υπάρχουν, συναντώνται πολλά παραδείγματα προβλημάτων κινητικής τα οποία είναι σημαντικά για τον έλεγχο της θεραπευτικής αγωγής (μη γραμμική κινητική, μεταβολές στην πρωτεϊνική δέσμευση, δραστικοί μεταβολίτες κ.λ.π.) Για τα φάρμακα αυτά απαιτείται συνεπώς μια διεξοδική κινητική μελέτη που να περιλαμβάνει και πληροφορίες για το βαθμό μεταβολής καθεμίας των κλινικά σημαντικών κινητικών παραμέτρων. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να παρέχονται πληροφορίες γύρω από τις παραμέτρους αυτές για επαρκή αριθμό ασθενών.

Οι έρευνες αυτές είναι συχνά στενά συνδεδεμένες με τις έρευνες που αφορούν τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων (βλ. κατωτέρω). Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που υπάρχουν έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά (όπως π.χ. συχνά στενό θεραπευτικό εύρος και/ή πολύπλοκες σχέσεις μεταξύ της χορηγούμενης δόσεως και των μετρουμένων επιπέδων φαρμάκου, στον ορό) που προκαλούν προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας. Αν η νέα ουσία είναι χημικά συγγενής με τα ήδη κυκλοφορούντα φάρμακα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στα προβλήματα αυτά (βλ. οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα).

5. Κριτήρια Αποτελεσματικότητας :

Στις αρχικές μελέτες πρέπει να γίνεται συνεχής παρακολούθηση των ασθενών. Στο στάδιο αυτό καθώς και στα επόμενα η μείωση της συχνότητας εμφανίσεως επιληπτικών παροξυσμών αποτελεί την κύρια παράμετρο αποτελεσματικότητας. Κατά την αξιολόγηση περιπτώσεων περιπατητικών ασθενών και ιδιαίτερα περιπτώσεων μικρής επιληψίας (PETIT-MAL) συνιστάται η χρήση της τηλεμετρίας. Επίσης πρέπει να καταγράφονται συστηματικά τουλάχιστον σε ορισμένες μελέτες, οι επιδράσεις (EFFECTS) που παρατηρούνται τόσο στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα όσο και στη συμπεριφορά, ανεξάρτητα από το αν σχετίζονται ή όχι με το αντισπασμωδικό δυναμικό του φαρμάκου.

Σε μεταγενέστερες μελέτες η μείωση τόσο της συχνότητας όσο και της σοβαρότητας των παροξυσμών πρέπει να μετράται και να προσδιορίζεται ποσοτικά υπό ελεγχόμενες συνθήκες.

Είναι σημαντικό να εκτιμάται η κοινωνική συμπεριφορά και η ικανότητα για εργασία ταυτόχρονα. Σαν μέτρο ωφελιμότητας λαμβάνεται η ελλάτωση των ανεπιθυμήτων ενεργειών. Συνιστάται η συγκέντρωση στοιχείων σχετικά με την επίδραση περισσοτέρων του ενός δοσολογικών επιπέδων και η χρησιμοποίηση συστήματος παρακολουθήσεως των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό (βλ. σημείο 7).

6. Συγκριτικές Μελέτες :

Η χρήση μόνο εικονικών σκευασμάτων (PLACEBO) σε ασθενείς που παρουσιάζουν σπασμούς πρέπει να αποφεύγεται. Η σύγκριση με εικονικά σκευάσματα είναι δυνατή (και έχει αξία) όταν πρόκειται για την αξιολόγηση της ωφέλειας ενός νέου φαρμάκου το οποίο θα αποτελέσει συμπλήρωμα γνωστής αλλά ανεπαρκούς θεραπευτικής αγωγής. Κατά την αξιολόγηση της δράσης ενός φαρμάκου σε μερικές άλλες μορφές επιληψίας (π.χ. μικρή επιληψία) είναι επίσης δυνατό να γίνουν συγκρίσεις με εικονικά σκευάσματα. Δεδομένου ότι μία πλήρης σύγκριση με εικονικά σκευάσματα δεν είναι αποδεκτή από ηθική άποψη σε περίπτωση σπαστικής επιληψίας, είναι σκόπιμο στα τελευταία στάδια της αξιολόγησης να διεξάγονται τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες κατά τις οποίες το εξεταζόμενο φάρμακο συγκρίνεται με άλλα φάρμακα ή συνδυασμούς φαρμάκων που χρησιμοποιούνται συνήθως για τους εν λόγω παροξυσμούς.

7. Επίπεδα Ορού :

Η αξιολόγηση της σχέσεως δόσεως/αποτελέσματος, τόσο όσον αφορά τη δράση, όσο και τις δοσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν πρέπει να θεωρείται πλήρης, αν δεν έχει ληφθεί σαφής εικόνα του θεραπευτικού και τοξικού φάσματος του φαρμάκου που να περιλαμβάνει μελέτες των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό.

Οι μελέτες αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία διότι καθορίζουν αν μία συνεχής παρακολούθηση της συγκεντρώσεως στον ορό κατά την θεραπευτική αγωγή είναι ή όχι σκόπιμη στην πράξη. Εάν προτείνεται η παρακολούθηση άλλων παραμέτρω ν όπως π.χ. των επιπέδων του φαρμάκου στο σίελο, θα πρέπει να μελετάται επαρκώς η σημασία και η αξιοπιστία τους.

8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες :

Κάθε γεγονός που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καταγράφεται προσεκτικά, αποδίδοντας ιδιαίτερη προσοχή στις νευρολογικές και ψυχολογικές μεταβολές (π.χ. μεταβολές που αφορούν την πορεία της σκέψης, το βάδισμα, την ομιλία, το συντονισμό, το νυσταγμό ή το λήθαργο) καθώς και οποιοδήποτε πρόβλημα που ενδέχεται να εμφανιστεί μετά από χρόνια χρήση. Οι κλινικές παρατηρήσεις πρέπει να συμπληρώνονται με κατάλληλες εργαστηριακές δοκιμασίες (TESTS).

9. Αλληλεπιδράσεις :

Δεδομένου ότι κατά την αντιεπιληπτική αγωγή χρησιμοποιείται συχνά συνδυασμός δύο ή περισσοτέρων φαρμάκων, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διεξάγονται μελέτες για τη διαπίστωση τυχόν κλινικώς σημαντικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους.

Οι μελέτες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν εκείνους τους συνδυασμούς αντιεπιληπτικών φαρμάκων που ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν στην πράξη και εκείνους οι οποίοι είναι περισσότερο πιθανό να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις.

Πολλά από τα φάρμακα που κυκλοφορούν (π.χ. η διφαινυλυδαντοΐνη, τα βαρβιτουρικά, η καρβαμαζεπίνη) είναι γνωστό ότι παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό φαρμάκων άλλου τύπου και ενεργοποιούν ή αναστέλλουν τη λειτουργία των ενζύμων. Για το λόγο αυτό συνιστάται η διεξαγωγή μελετών για τη διαπίστωση επιδράσεων αυτού του είδους, ιδίως όταν πρόκειται για φάρμακα των οποίων η δοσολογία έχει κρίσιμη σημασία (π.χ. καρδιακοί γλυκοσίδες, αντιπηκτικά, αντισυλληπτικά λαμβανόμενα από το στόμα) ή για αλληλεπιδράσεις με αλκοόλη.

10. Διάρκεια των Μελετών :

Οι αρχές που καθορίζονται στις οδηγίες για τα φάρμακα χρόνιας χρήσης ισχύουν και για τα αντιεπιληπτικά/αντισπασμωδικά φάρμακα. Για να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών κατά τη χρόνια χρήση, πρέπει να υποβάλλονται καλά τεκμηριωμένες παρατηρήσεις μετά από παρακολούθηση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία επί 12 μήνες. Τα στοιχεία που αφορούν την ασφάλεια πρέπει να αφορούν 100 τουλάχιστον ασθενείς.

11. Ειδικές Ιδιότητες :

Ορισμένες φορές οι παρασκευαστές νέων αντιεπιληπτικών φαρμάκων ισχυρίζονται ότι αυτά έχουν ειδικές ιδιότητες π.χ. ψυχοδιεγερτική ενέργεια. Οι ισχυρισμοί αυτοί πρέπει να τεκμηριώνονται με ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για το σκοπό αυτό.

12. Σταθεροί Φαρμακευτικοί Συνδυασμοί :

Σε ορισμένους επιληπτικούς χορηγούνται ταυτόχρονα δύο ή και περισσότερα αντίσμασμωδικά. Στις περιπτώσεις αυτές όμως είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γίνεται αρχικά κατάλληλη ατομική ρύθμιση της δόσεως για κάθε φάρμακο λόγω των ατομικών διακυμάνσεων που παρουσιάζονται στις καμπύλες δόσεως/αποτελέσματος, της μεταβαλομένης κινητικής του, και του στενού, πολλές φορές, θεραπευτικού εύρους. Γενικά, αν δεν υπάρχει ειδικό σκεπτικό, δε συνιστάται η χρησιμοποίηση σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών για την αντιμετώπιση σπαστικών διαταραχών, και δε γίνονται δεκτοί, μέχρις ότου, ή εκτός αν, μακροχρόνιοι πειραματισμοί έχουν αποδείξει ότι ένας συγκεκριμμένος συνδυασμός έχει πράγματι αξία και είναι καλά ανεκτός στην πράξη (βλ. οδηγίες για τους σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς).

13. Παιδιά :

Κατά την έννοια του παραρτήματος I της υπουργικής απόφασης Α6 10395/85, μέρος 3, Κεφάλαιο III, τελευταία παράγραφος, ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο δεν είναι δυνατόν να εγκριθεί για χρήση σε παιδιά πριν διεξαχθούν επαρκείς μελέτες σε διάφορες ομάδες και τύπους ασθενών (π.χ. παιδικοί σπασμοί, ακινητικοί παροξυσμοί) προκειμένου να προσδιοριστούν η δοσολογία, τα επίπεδα ορού, και η αποτελεσματικότητά του. Θα πρέπει επίσης, αν είναι δυνατό, να σχεδιαστούν μακροχρόνιες μελέτες για τη διαπίστωση τυχόν επιδράσεων στη μάθηση, την ευφυΐα, την ανάπτυξη και την εφηβεία. Όπως αναφέρεται στην παράγραφο 1, οι μελέτες αυτές μπορεί να χρειασθεί να διεξαχθούν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ X
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

1. Γενικές Παρατηρήσεις :

Οι μελέτες βιοδιαθεσιμότητας αξιολογούν την IN VIVO αποτελεσματικότητα των φαρμακοτεχνικών μορφών. Η διεξαγωγή τους απαιτεί γνώση της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου. Σε γενικές γραμμές, μπορούμε να διακρίνουμε δύο κατηγορίες μελετών βιοδιαθεσιμότητας :

α) μελέτες που διεξάγονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης (DEVELOPMENT) ενός νέου προϊόντος,

β) συγκρίσεις μεταξύ υφισταμένων και νέων φαρμακοτεχνικών μορφών

Πρέπει να σημειωθεί ότι η Υπουργική απόφαση Α6 10395/85, ενώ αναφέρεται τόσο στο τμήμα που αφορά την πειραματική φαρμακολογία (μέρος 2, κεφάλαιο 1 τμήμα Ζ) όσο και στο τμήμα που αφορά την κλινική φαρμακολογία (μέρος 3, κεφάλαιο 11, παράγραφοι 2Α, 1γ), στην ανάγκη διεξαγωγής φαρμακοκινητικών μελετών, δεν καθορίζει απαιτήσεις για τη μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας. Αυτό συμβαίνει γιατί όταν ένα φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα έχει υποβληθεί στις διάφορες φαρμακολογικές, φαρμακοκινητικές και κλινικές μελέτες που καθορίζονται στην Υπουργική απόφαση, οι εκθέσεις που αναφέρονται στις μελέτες αυτές περιλαμβάνουν ακριβή στοιχεία για την απορρόφηση και την τύχη του φαρμάκου, από τα οποία είναι δυνατό να εξάγονται σαφή συμπεράσματα για την επάρκεια και αξιοπιστία της βιοδιαθεσιμότητάς του στη μορφή υπό την οποία πρόκειται να κυκλοφορήσει. Ωστόσο, παρουσιάζονται ειδικές περιπτώσεις κατά τις οποίες η διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας αποκτά ιδιαίτερη σημασία και πρέπει να μελετάται σε μεγαλύτερη έκταση και πιο διεξοδικά. Μερικές από τις περιπτώσεις αυτές επισημαίνονται στο κείμενο αυτό.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένα θέματα που συνήθως αντιμετωπίζονται σαν πλευρές της βιοδιαθεσιμότητας, στην πραγματικότητα αφορούν τη φαρμακοκινητική.

Για τα θέματα αυτά πρέπει να γίνεται αναφορά στις χωριστές οδηγίες για τις Μελέτες Φαρμακοκινητικής στον Άνθρωπο.

2. Ορισμοί :

Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ως βιοδιαθεσιμότητα νοείται η ταχύτητα και η έκταση απόδοσης στον τόπο δράσης μίας δραστικής ουσίας του φαρμάκου ή του θεραπευτικώς ενεργού μορίου, όταν το φάρμακο χορηγείται με μία ορισμένη φαρμακοτεχνική μορφή. Η βιοδιαθεσιμότητα χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή και δε συμβαδίζει απαραίτητα με ιδιαίτερη φαρμακολογική ή θεραπευτική ενέργεια. Γενικά, η βιοδιαθεσιμότητα καθορίζεται από την έκταση και την ταχύτητα της απορρόφησης ενός φαρμάκου από τη φαρμακοτεχνική μορφή του. Μπορεί όμως να υφίστανται και άλλοι σημαντικοί παράγοντες όπως ο πρωτοδιοδικός μεταβολισμός (FIRST-PASS METABOLISM). Χρήσιμο θα ήταν να γίνεται διάκριση μεταξύ της «απόλυτης» βιοδιαθεσιμότητας μίας φαρμακοτεχνικής μορφής όταν συγκρίνεται με αυτήν που ακολουθεί την ενδοφλέβια χορήγηση (100 %), και της «σχετικής» βιοδιαθεσιμότητας όταν η σύγκριση γίνεται με άλλη μορφή χορήγησης εκτός της ενδοφλέβιας (π.χ. δισκία προς κάψουλες). Είναι σαφές ότι η συγκέντρωση στον τόπο δράσεως σπάνια είναι άμεσα μετρήσιμη. Για το λόγο αυτό πρέπει συχνά να χρησιμοποιούνται έμμεσες παράμετροι (βλ. παράγραφο «παράμετροι»).

Παράμετροι :

Οι συνηθέστερες περιπτώσεις κατά τις οποίες προκύπτουν προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας είναι όταν τα φάρμακα χορηγούνται από το στόμα. Οι οδηγίες αυτές έχουν διαμορφωθεί έχοντας κατά νού τέτοια φάρμακα. Στις περιπτώσεις αυτές, η καταλληλότερη μέτρηση της βιοδιαθεσιμότητας είναι κατά κανόνα η καμπύλη συγκέντρωσης/χρόνου της δραστικής ουσίας στο αίμα και/ή του θεραπευτικά δραστικού μορίου της ή των μεταβολιτών, δεδομένου ότι οι παράμετροι αυτές αντανακλούν τη συγκέντρωση που επιτυγχάνεται στον τόπο δράσεως. Ωστόσο, είναι προφανές ότι η χορήγηση δι' άλλων οδών μπορεί να δημιουργήσει μερικές φορές ανάλογα προβλήματα, τα οποία απαιτούν αντίστοιχη (αν και διαφορετική) προσέγγιση. Μερικές φορές δεν είναι δυνατό να μετρηθούν οι συγκεντρώσεις στο αίμα, και σε άλλες περιπτώσεις δεν μπορούν να συσχετισθούν άμεσα με τη δράση του φαρμάκου. Στις περιπτώσεις αυτές η μέτρηση των συγκεντρώσεων σε άλλα βιολογικά υγρά (π.χ. στα ούρα) ή της φαρμακολογικής δράσης ή της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, με τη χρησιμο-

ποίηση ευαίσθητων και αναπαραγώγιμων μεθόδων, μπορεί να είναι αποδεκτή και μερικές φορές περισσότερο ρεαλιστική.

Δεν είναι σκόπιμο να παρατεθούν εδώ λεπτομερείς κανόνες για τη μέθοδο μελέτης της βιοδιαθεσιμότητας, ωστόσο επισημαίνεται γενικά ότι:

α) Η απορρόφηση ενός φαρμάκου σε διάφορα άτομα μπορεί να επηρεάζεται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς, διαιτητικούς και θρεπτικούς παράγοντες, καθώς και από την ηλικία και την προηγούμενη έκθεση στο ίδιο φάρμακο. Προκειμένου να εξουδετερωθούν, ή τουλάχιστον να ελαχιστοποιηθούν οι παράγοντες αυτοί, οι οποίοι δε σχετίζονται με τις φαρμακοτεχνικές μορφές, είναι αναγκαίο να διεξάγονται συγκριτικές μελέτες υπό σαφώς καθορισμένες και ελεγχόμενες συνθήκες.

Οι μελέτες αυτές κατά κανόνα είναι διασταυρούμενες πράγμα το οποίο απαιτεί λιγότερους ασθενείς, απ' ό,τι οι παράλληλες μελέτες. Η χρησιμοποίηση σημασμένων με σταθερά ισότοπα και μη σημασμένων φαρμάκων επιτρέπει την ταυτόχρονη χορήγηση από διαφορετικές οδούς, και έτσι απλοποιεί το πρωτόκολλο.

β) Εκτός από τις μελέτες βιοδιαθεσιμότητας που κανονικά διεξάγονται επί κενού στομάχου, είναι μερικές φορές σκόπιμο να διεξάγονται μελέτες κινητικής για να προσδιοριστεί η τύχη ενός φαρμάκου όταν ο στόμαχος είναι πλήρης, όπως συμβαίνει συχνά στην πράξη.

4. Αιτήσεις με πλήρη κλινική τεκμηρίωση:

Εξυπακούεται ότι για φάρμακα που βασίζονται σε νέες χημικές ενώσεις και νέες μορφές χορήγησης γνωστών ουσιών, πρέπει να υποβάλλεται πλήρης τεκμηρίωση όπως καθορίζεται από την Υπουργική απόφαση Α6 10395/85.

Όπως επισημαίνεται παραπάνω, με τον τρόπο αυτό υποβάλλονται όλες οι πληροφορίες σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότης τελικής φαρμακοτεχνικής μορφής που απαιτούνται προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα.

Είναι ωστόσο πιθανό, σε ορισμένες περιπτώσεις, να απαιτηθεί λεπτομερέστερη και εκτενέστερη διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας όπως συμβαίνει στις παρακάτω περιπτώσεις,

α) Στις περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα μελετών που διεξήχθησαν σε ζώα ή στον άνθρωπο παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές και υπάρχει πιθανότητα οι διαφορές αυτές να οφείλονται σε ιδιαίτερα σημαντική επίδραση στην απορρόφηση της φαρμακοτεχνολογικής παρασκευής του φαρμάκου.

β) Στις περιπτώσεις που έχει ιδιαίτερη σημασία να διασφαλίζεται η ακριβής δοσολογία π.χ. λόγω του ότι το φάρμακο χαρακτηρίζεται από απότομη κλίση στην καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης, ή από στενό εύρος μεταξύ θεραπευτικής και τοξικής δόσης, και /ή στις περιπτώσεις που ενδεχόμενη αναποτελεσματικότητα περικλείει κινδύνους για τον ασθενή.

γ) Στις περιπτώσεις που η ουσία έχει στενή σχέση με κάποια άλλη η οποία είναι γνωστό ότι παρουσιάζει προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας.

δ) Στις περιπτώσεις όπου οι φυσικοχημικές ή φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενός φαρμάκου είναι τέτοιες που κάθε τροποποίηση της σύνθεσης της φαρμακευτικής μορφής ή της φαρμακοτεχνικής μεθόδου παρασκευής είναι πιθανό να μεταβάλει τη βιοδιαθεσιμότητα.

ε) Στις περιπτώσεις που η χρησιμοποιούμενη μέθοδος φαρμακοτεχνικής παρασκευής είναι ασυνήθης, ή τέτοια ώστε είναι δύσκολο να προβλεφθεί σταθερή βιοδιαθεσιμότητα. Για παράδειγμα, αυτό μπορεί να συμβαίνει στην περίπτωση δισκίων με προστατευτική επικάλυψη, στην περίπτωση μορφών βραδείας απελευθέρωσης, ή στην περίπτωση που η δραστική ουσία ατοτελεί μικρό μόνο μέρος του όλου παρασκευάσματος.

ζ) Στις περιπτώσεις που το φάρμακο περιέχει περισσότερα του ενός δραστικά συστατικά, εφόσον υπάρχουν θεωρητικοί ή πειραματικοί λόγοι να αναμένεται ότι ένα από αυτά μπορεί να αυξήσει ή να ελαττώσει τη βιοδιαθεσιμότητα του (των) άλλου (άλλων).

5. Αιτήσεις χωρίς πλήρη τεκμηρίωση:

Ορισμένες αιτήσεις αφορούν νέα ιδιοσκευάσματα η σύνθεση των οποίων είναι σε μεγάλο βαθμό ανάλογη ή ταυτόσημη με αυτήν υφισταμένων ιδιοσκευασμάτων. Άλλες αιτήσεις αφορούν τροποποιήσεις υφισταμένων προϊόντων.

Εξυπακούεται ότι σε τέτοιες περιπτώσεις δεν είναι αναγκαίο να επαναλαμβάνονται όλες οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το αρχικό ιδιοσκεύασμα. Το κύριο ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι κατά πόσον το παλαιότερο και το νεότερο σκεύασμα είναι βιοϊσοδύναμα (βλ. παράρτημα) και κατά πόσον διαφορές στη μεταξύ τους βιοδιαθεσιμότητα ενδέχεται να επιφέρουν σημαντική μεταβολή στην αποτελεσματικότητα και /ή την ασφάλεια.

Ισχύουν οι ακόλουθες αρχές:

α) Σε περιπτώσεις που υπάρχουν σημαντικές τροποποιήσεις από την αρχική σύνθεση, εάν αλλάζει ο παρασκευαστής, ή σε περιπτώσεις που υπάρχουν προβλήματα που αφορούν το φάρμακο, όπως αυτές που απαριθμούνται κάτω από τον τίτλο «Αιτήσεις με πλήρη κλινική τεκμηρίωση», απαιτούνται επαρκείς και στατιστικά κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας, οι οποίες να περιλαμβάνουν άμεση σύγκριση των δύο σκευασμάτων στον άνθρωπο, προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για την κλινική χρήση.

Η συμπλήρωσή τους με φαρμακοκινητικές μελέτες ή θεραπευτικές μελέτες μπορεί να είναι χρήσιμη.

β) Στις άλλες περιπτώσεις που γίνονται πολύ μικρές τροποποιήσεις σε υφιστάμενα προϊόντα, πρέπει να διεξάγονται κατάλληλες συγκρίσεις IN VITRO μεταξύ του παλιού και του νέου σκευάσματος, π.χ. όσον αφορά την ταχύτητα διαλυτοποίησης ή την απελευθέρωση της δραστικής ουσίας.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΑ Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ.

Σε γενικές γραμμές δεν απαιτούνται μελέτες βιοδιαθεσιμότητας στις περιπτώσεις κατά τις οποίες:

α) Το φάρμακο προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χορήγηση.

β) Το φάρμακο προορίζεται για τοπική θεραπευτική χρήση (η περίπτωση αυτή δεν αποκλείει το ενδεχόμενο να είναι αναγκαία η διεξαγωγή μελετών για την είσοδό του στη γενική κυκλοφορία).

γ) Το φάρμακο λαμβάνεται από το στόμα και δεν προορίζεται να απορροφηθεί (η περίπτωση αυτή δεν αποκλείει το ενδεχόμενο να είναι αναγκαία η διεξαγωγή μελετών για την είσοδό του στη γενική κυκλοφορία).

δ) Το φάρμακο διαφέρει μόνον όσον αφορά την ποσότητα δραστικής ουσίας από κάποιο άλλο που έχει την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή, την ίδια αναλογία δραστικών συστατικών και εκδόχων, και έχει παρασκευαστεί από τον ίδιο τον παραγωγό, με την προϋπόθεση ότι η βιοδιαθεσιμότητα του άλλου φαρμάκου έχει αποδειχθεί, και τα δύο προϊόντα ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις μιας κατάλληλης IN VITRO δοκιμασίας.

ε) Το φάρμακο έχει υποστεί ορισμένες τροποποιήσεις αλλά παραμένει πανομοιότυπο με το φάρμακο που παρασκεύαζε προηγουμένως ο ίδιος παραγωγός (εκτός από τη χρωστική ουσία, τη γλυκαντική ουσία ή το συντηρητικό), με την προϋπόθεση ότι η βιοδιαθεσιμότητα του τελευταίου είναι γνωστή, και ότι οι δύο συνθέσεις ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις κατάλληλης δοκιμασίας IN VITRO.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ορισμός της βιοϊσοδυναμίας από το FDA (FEDERAL REGHSTER, τόμος 42, αριθμ. 5, Ιαν. 7, 1977).

«Ως «βιοϊσοδύναμα φάρμακα» νοούνται φαρμακευτικά ισοδύναμα ή ανταλλάξιμα προϊόντα, των οποίων ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης δε διαφέρουν σημαντικά όταν χορηγούνται στην ίδια δόση του θεραπευτικά δραστικού μορίου, υπό παρόμοιες πειραματικές συνθήκες, είτε με εφάπαξ δόση είτε με πολλαπλές δόσεις. Μπορεί ορισμένα φαρ-

μακευτικά ισοδύναμα ή ανταλλάξιμα προϊόντα να είναι ισοδύναμα όσον αφορά την έκταση απορρόφησής τους, αλλά όχι όσον αφορά το ρυθμό απορρόφησης. Παρ' όλα αυτά μπορεί να θεωρούνται βιοϊσοδύναμα διότι τέτοιες διαφορές στην ταχύτητα απορρόφησης που γίνονται σκόπιμα και αναφέρονται στην ετικέτα, δεν είναι ουσιώδεις για την επίτευξη αποτελεσματικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στον οργανισμό κατά τη χρόνια χορήγηση, ή θεωρούνται ασήμαντες από ιατρική άποψη για το συγκεκριμένο υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XI

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΩΝ ΝΟΣΩΝ.

1. Εισαγωγή :

Οι συνήθεις ενδείξεις των κυκλοφορούντων φαρμάκων που επηρεάζουν την περιφερειακή αιμοδυναμική, είτε αυτά, δρουν στα αγγειακά τοιχώματα , είτε στο ίδιο το αίμα είτε με με άλλους τρόπους, είναι η διαλείπουσα χωλότητα, το άλγος εν ηρεμία, ή συμπτώματα που έχουν σχέση με τον αγγειοσπασμό. Η αξία των φαρμάκων που κυκλοφορούν με τις ενδείξεις αυτές αμφισβητείται, και η αξιοπιστία ή η εγκυρότητα πολλών κλινικών μελετών, που διεξάγονται με τα προϊόντα αυτά είναι αμφίβολη.

2. Γενικές Αρχές :

Το κλινικό μέρος των υποβαλλομένων αιτήσεων για φάρμακα της εν λόγω κατηγορίας πρέπει να ανταποκρίνεται στα πρότυπα που εφαρμόζονται γενικά στην καλή ερευνητική πρακτική.

Ειδικότερα :

α) Οι προτεινόμενες ενδείξεις πρέπει να βασίζονται σε μελέτες οι οποίες αποδεικνύουν άμεσα μια κλινική και στατιστικά σημαντική επίδραση στα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς ή στην πορεία της νόσου, και όχι μόνο σε φαρμακοδυναμικά ή εργαστηριακά ευρήματα.

β) Αποτελέσματα που αφορούν ειδικές παθολογικές καταστάσεις, τύπους ασθενών ή μορφές χορήγησης δεν μπορούν να ανάγονται σε άλλες καταστάσεις, χωρίς να υπάρχει τεκμηρίωση.

γ) Οι λόγοι για τους οποίους ασθενείς δε συμπλήρωσαν την περίοδο μελέτης πρέπει, όποτε αυτό είναι δυνατό, να καταγράφονται.

δ) Πρέπει να δίνεται προσοχή στη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των προϊόντων αυτών, καθώς και σε κάθε επίπτωση από τη διακοπή της χορήγησής τους.

3. Ειδικές Συστάσεις :

Όσον αφορά το σχεδιασμό και την ανάλυση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών που προορίζονται να αποτελέσουν μέρος της τεκμηρίωσης μίας αίτησης εφιστάται ιδιαίτερα η προσοχή αυτών που υποβάλλουν την αίτηση στα παρακάτω σημεία. Τα σημεία αυτά αναφέρονται κατά κύριο λόγο σε μελέτες για τη διαλείπουσα χωλότητα, ενώ ορισμένα σημεία εφαρμόζονται επίσης σε μελέτες άλλων περιφερικών ισχαιμικών καταστάσεων.

α) Καθορισμός των ασθενών :

Προκειμένου να διενεργηθούν έγκυρες συγκρίσεις και να συσταθούν ομοιογενείς υποομάδες για ανάλυση, είναι ζωτικής σημασίας να αξιολογούνται τα συμμετέχοντα στη δοκιμασία άτομα, τη χρονική στιγμή της εισόδου τους στη μελέτη με βάση ορισμένες μεταβλητές, και ειδικότερα :

(ι) Τη φύση, θέση και έκταση των περιφερικών αγγειακών διαταραχών, οι οποίες πρέπει να καθορίζονται όσο το δυνατό αντικειμενικότερα. Στην περίπτωση αυτή η αγγειογραφία , η οποία πραγματοποιείται συχνά στον εν λόγω τύπο ασθενών, αποτελεί πολύτιμο στοιχείο.

(ιι) Τη διάρκεια και βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων. Σε μελέτες που αφορούν τα κάτω άκρα, μόνο οι ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη μείωση της ικανότητας βαδίσεως ανταποκρίνονται στα κριτήρια επιλογής της μελέτης.

(ιιι) Τις διαιτητικές συνήθειες και το βάρος του σώματος.

(ιν) Την κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα.

(ν) Τη χρήση άλλων φαρμάκων.

(νι) Την κατάλληλη παρουσία σημαντικών ασθενειών (π.χ. διαβήτη, υπέρτασης).

(νιι) Το συνηθισμένο βαθμό φυσικής δραστηριότητας.

Μεταβολές που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια τη μελέτης σχετικά με τα σημεία (ιιι), (ιν), (ν), (νι) και (νιι), πρέπει να καταγράφονται.

β) Χρησιμοποίηση μαρτύρων

Επειδή η βαρύτητα των συμπτωμάτων που οφείλονται στην περιφερική ισχαιμία μπορεί να παρουσιάσει αυτόματες διακυμάνσεις και να επηρεαστεί πολύ ισχυρά από παράγοντες όπως η άσκηση και άλλες παράμετροι συμπεριφοράς κ.λ.π., οι υπό θεραπεία ασθενείς πρέπει να συγκρίνονται ταυτόχρονα με μία ομάδα μαρτύρων. Δεδομένου ότι η αξία όλων των υφισταμένων φαρμάκων στον τομέα αυτό αμφισβητείται ευρέως, δεν είναι δυνατό να προταθεί έγκυρη ουσία αναφοράς, δηλαδή επί του παρόντος η σύγκριση πρέπει να περιλαμβάνει ένα εικονικό σκεύασμα (PLACEBO).

Επιλογή των ασθενών :

Επιλέγονται περιπατητικοί ασθενείς με σταθερή διαλείπουσα χωλότητα, κατά κανόνα σε μη προχωρημένο στάδιο της χρόνιας αρτηριακής πάθησης Στο παρόν έγγραφο, ως σταθερή ορίζεται η διαλείπουσα χωλότητα της οποίας η βαρύτητα των συμπτωμάτων δεν παρουσιάζει σημαντική μεταβολή κατά τη διάρκεια των τριών μηνών που έχουν προηγηθεί.

Απαιτείται μακρά περίοδος παρατήρησης για να αξιολογηθεί η διακύμανση της βαρύτητας των συμπτωμάτων και για να επιτύχουν οι ασθενείς σταθερή κατάσταση με γενικά μέτρα όπως η άσκηση, ο περιορισμός του καπνίσματος και της κατανάλωσης οινοπνευματωδών, η κατάλληλη δίαιτα και η θεραπεία των συμπαρομαρτουσών ασθενειών.

Τα μέτρα αυτά πρέπει να διατηρούνται κατά το δυνατόν σταθερά κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης.

Πριν από την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς που θεωρούνται σταθεροί με βάση τις παραπάνω προϋποθέσεις, εισάγονται σε μία περίοδο προσαρμογής κατά την οποία τους χορηγείται εικονικό σκεύασμα (PLACEBO) με σκοπό να ελεγχθεί η σταθερότητά τους και να αξιολογηθεί η βάση αναφοράς της μελέτης (BASE - LINE).

Κατά την προθεραπευτική αυτή περίοδο πρέπει να διεξάγονται κατά διαστήματα (π.χ. ανά 2 εβδομάδες) κατάλληλες τυποποιημένες δοκιμασίες ασκήσεων, μέχρις ότου επιτευχθούν επαρκώς επαναλήψιμα αποτελέσματα. Από τη μέχρι τώρα πείρα προκύπτει ότι το διάστημα 4 έως 6 εβδομάδων συνήθως είναι αρκετό για το σκοπό αυτό.

Μετά την εν λόγω περίοδο προσαρμογής πρέπει να γίνεται τυχαία υπαγωγή ασθενών στις ομάδες θεραπείας ή PLACEBO.

δ) Παράμετροι :

Οι σημαντικότερες παράμετροι είναι αυτές που αντανακλούν (REFLECT) τη μέτρηση που προβαλλομένου από την εταιρεία κλινικού αποτελέσματος. Οποιαδήποτε προβαλόμενη δράση στη διαλείπουσα χωλότητα, πρέπει να μελετάται με τη βοήθεια τυποποιημένων ασκήσεων σωματικής αντοχής π.χ. με τη χρησιμοποίηση τροχού. Οι ασκήσεις αυτές πρέπει να εκτελούνται υπό συνθήκες ελεγχόμενης θερμοκρασίας και μετά από παρατεταμένη περίοδο εγκλιματισμού. Οι εν λόγω μελέτες μπορούν να συμπληρώνονται με την καταγραφή των υποκειμενικών εκτιμήσεων των ίδιων των ασθενών για τη βελτίωσή τους.

Παρά το γεγονός ότι φάρμακα της κατηγορίας αυτής μπορούν να επηρεάζουν τα αποτελέσματα ποικίλων μελετών που είναι καθαρά αντικειμενικές (π. χ. αυτές που περιλαμβάνουν φλεβική απόφραξη, πληθυσμογραφία, μέτρηση της ροής του αίματος στους μύες με τη δοκιμασία κάθαρσης ραδιενεργού ξένου, μετρήσεις της πίεσης του αίματος DOPPLER ταλαντωσιμετρία, θερμιδομετρία, μερική πίεση οξυγόνου στους μύες), φαίνεται να μην υπάρχει ακόμη μέ-

θοδος η οποία να εξαρτάται απόλυτα και να συσχετίζεται σε χρήσιμο βαθμό με τα επιθυμητά από κλινικής πλευράς αποτελέσματα. Τέτοιες μέθοδοι μπορεί να αποδειχθούν σ' ένα βαθμό χρήσιμες, για την αρχική επιλογή (SCREENING) νέων προϊόντων. Σε περίπτωση, όμως, που ένας από τους αιτούντες ισχυρίζεται ότι μία τέτοια τεχνική αποδεικνύει την κλινική χρησιμότητα κάποιου προϊόντος, η αξία της μεθόδου πρέπει να αποδειχθεί.

ε) Συγκριτικές μελέτες :

(ι) Επειδή υπάρχει πιθανότητα να εμφανισθούν αυτόματες διακυμάνσεις κατά την πορεία της νόσου, ανάπτυξη αντοχής και ορισμένες όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, η διπλή - τυφλή φάση της θεραπείας πρέπει να διαρκεί επί μακρόν (6 έως 12 μήνες).

(ιι) Κατά την εισαγωγή των ασθενών στην κλινική μελέτη πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι εποχιακές διακυμάνσεις των εν λόγω διαταραχών και των εμφανιζομένων ανεπιθυμήτων ενεργειών.

(ιιι) Κάθε συναφές γεγονός που εμφανίζεται μετά τη διακοπή της θεραπείας, κατά τη διάρκεια ή μετά τη κλινική μελέτη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

ζ) Ανάλυση των αποτελεσμάτων :

Κάθε κλινικό αποτέλεσμα είναι δύσκολο να επεκταθεί σε όλους τους τύπους ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία. Προκειμένου να διαμορφωθεί σαφής εικόνα, απαιτείται προσεκτική ανάλυση των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται από προκαθορισμένες υποομάδες (βλ. σημ. α).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XII

ΜΕΛΕΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Γενικά :

Οι οδηγίες αυτές έχουν σκοπό να κατευθύνουν και να βοηθήσουν στην ερμηνεία προκλινικών και κλινικών φαρμακοκινητικών μελετών που αφορούν ένα νέο φάρμακο, ανεξάρτητα από τη σύσταση, τον τρόπο δράσεως ή την οδό χορηγήσεως.

Οι σημειώσεις αυτές κινούνται στο πλαίσιο των Προδιαγραφών και Πρωτοκόλλων που αναφέρονται στην Υπουργική απόφαση Α6 10395/85, και αφορούν συγκεκριμένα προβλήματα των φαρμακοκινητικών μελετών, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού του φαρμάκου, σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς.

Οι σημειώσεις άπτονται γενικών κανόνων, και τα σημεία που θίγονται δεν αφορούν κατ' ανάγκη όλες τις ουσίες. Κατά συνέπεια στον προγραμματισμό και σχεδιασμό κάθε μελέτης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ιδιότητες και ενδείξεις του εξεταζόμενου φαρμάκου.

Πρέπει να μελετάται η σχέση μεταξύ δόσεως, συγκεντρώσεων στο πλάσμα και θεραπευτικών ή τοξικών αποτελεσμάτων όπου αυτό είναι δυνατό.

Κατά κανόνα, οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι αναγκαίες προκειμένου η χρήση των φαρμάκων να γίνεται υπό τις καλύτερες συνθήκες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Είναι απόλυτα απαραίτητες για την τεκμηρίωση του θεραπευτικού σχήματος, την αξιολόγησή του, ή την εξατομίκευση της δοσολογίας για ορισμένους ασθενείς. Αυτό αφορά ιδιαίτερα τα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος καθώς και αυτά για τα οποία μπορεί να αποδειχθεί ή να αναμένεται στενή σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και των θεραπευτικών και /ή τοξικών αποτελεσμάτων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις οι μελέτες φαρμακοκινητικής μπορεί να είναι αδύνατο να γίνουν ή να είναι περιορισμένες π.χ. στις περιπτώσεις που η διεξαγωγή τους δημιουργεί ανυπέρβλητες δυσκολίες ή που ενδέχεται να δημιουργήσει κινδύνους για τα άτομα που υποβάλλονται στη δοκιμασία.

Στις περιπτώσεις αυτές, η χορήγηση φαρμάκου στηρίζεται εν μέρει ή εν όλω σε φαρμακοδυναμικές και κλινικές μελέτες.

Οι παρούσες σημειώσεις διαιρούνται σε δύο ενότητες :

Ι. Φαρμακοκινητικοί παράγοντες προς μελέτη, μέρος που διαπραγματεύεται :

(1) την απορρόφηση,

(2) την κατανομή,

(3) την απομάκρυνση

καθώς και τις αλληλεπιδράσεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΙΙ. Μεθοδολογία και μελέτη, μέρος που διαπραγματεύεται :

(1) την επιλογή της χορήγησης (οδός, δοσολογία, δοσολογικά μεσοδιαστήματα),

(2) την επιλογή των ατόμων που συμμετέχουν (υγιείς εθελοντές, ασθενείς με σχετικές διαταραχές, ασθενείς με άλλες παρεμβαλλόμενες καταστάσεις).

(3) επιλογή της μεθοδολογίας : δειγματοληψία και ανάλυση, επεξεργασία των αποτελεσμάτων και στατιστική.

Φαρμακοκινητικοί παράγοντες προς μελέτη

1. Απορρόφηση :

Τόσο η ταχύτητα όσο και η έκταση που το δραστικό συστατικό του φαρμάκου ή το θεραπευτικά δραστικό μόριο απορροφάται, πρέπει να είναι γνωστές.

Πρέπει επίσης να παρέχονται στοιχεία για τη βιοδιαθεσιμότητα, όπως αναφέρεται στο παράρτημα Χ για τη διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας.

α) Ουσίες που προορίζονται για συστηματική δράση.

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης (π.χ. από του στόματος, υπογλώσσια, παρεντερική, ορθική, διαδερμική, πνευμονική) , πρέπει να υποβάλλονται άμμεσα ή έμμεσα στοιχεία για την έκταση της απορρόφησης. Όποτε αυτό είναι δυνατό, πρέπει να γίνεται σύγκριση με ενδοφλέβια χορήγηση. Κατά προτίμηση πρέπει να υποβάλλεται ακριβής φαρμακοκινητική ανάλυση της όλης εικόνας στο πλάσμα, συμπεριλαμβανομένης της απορρόφησης, κατανομής και απομάκρυνσης δεδομένου ότι τα διάφορα αυτά στάδια μπορεί να αλληλεξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό.

Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις ειδικές φαρμακοτεχνικές μορφές βραδείας απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας ή παρατεταμένης διάρκειας δράσης. Σε περίπτωση που αυτό δεν γίνεται, πρέπει τουλάχιστον να υποβληθούν στοιχεία για την μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου (Cmax) τον χρόνο που επιτυγχάνεται η μέγιστη συγκέντρωση και τη περιοχή που περικλείεται κάτω από τη καμπύλη συγκέντρωση/χρόνος (AREA UNDER THE CURVE).

Στην περίπτωση που υπάρχει υποψία ότι ορισμένοι φυσιολογικοί ή παθολογικοί παράγοντες, όπως η παρουσία τροφών ή ορισμένων συστατικών των τροφών (π.χ. γαλακτοκομικά προϊόντα) στο στόμαχο, ή ορισμένες λειτουργικές ή ανατομικές ανωμαλίες του γαστρεντερικού σωλήνα, μπορεί να μεταβάλουν σημαντικά την απορρόφηση, πρέπει να διεξάγονται χωριστές φαρμακοκινητικές μελέτες σε κατάλληλους εθελοντές ή ασθενείς.

β) Ουσίες που δεν προορίζονται για συστηματική δράση.

Στην περίπτωση φαρμάκων με υψηλή ενδογενή δραστικότητα, (INTRINSIC ACTIVITY) (π.χ. τοπικώς δρώντα κορτικοστεροειδή, ορισμένα αερολύματα για νόσους του αναπνευστικού), είναι συχνά επιθυμητό να μελετάται η είσοδός τους στην κυκλοφορία, δεδομένου ότι μπορεί να προκληθεί συστηματική δράση. Η ίδια αρχή ισχύει για την τοπική εφαρμογή φαρμάκων σε ασθενείς που πάσχουν από δυσλειτουργίες του δέρματος ή των βλεννογόνων. Πρέπει λοιπόν να υποβάλλονται στοιχεία για τη συστηματική δράση ή, απευθείας πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου.

2. Κατανομή :

Πρέπει να υποβάλλονται τα στοιχεία κατάλληλων μαθηματικών αναλύσεων (περιγραφικές και/ή ερμηνευτικές αναλύσεις ή μοντέλα), που περιλαμβάνουν και στοιχεία για παραμέτρους ανεξάρτητες από το μοντέλο.

Η επί τοις εκατό δέσμευση και τα χαρακτηριστικά της δέσμευσης από πρωτεΐνες του ορού πρέπει να μελετώνται με τη βοήθεια κατάλληλων μεθόδων EX VIVO ή IN VITRO. Ιδιαίτερα στη περίπτωση φαρμάκων ή των θεραπευ-

τικά δραστικών μεταβολιτών τους οι οποίοι έχουν υψηλό ποσοστό πρωτεϊνοδέσμευσης, πρέπει να μελετώνται παράγοντες που μπορεί να μεταβάλουν την πρωτεϊνική δέσμευση και ως εκ τούτου να μεταβάλουν τη θεραπευτική ανταπόκριση. Πρέπει επίσης να είναι γνωστή η δέσμευση με τα ερυθροκύτταρα και άλλα συστατικά του αίματος.

Ορισμένες καταστάσεις ασθενειών μπορεί να μεταβάλουν σημαντικά την κατανομή ενός φαρμάκου. Στην περίπτωση που τέτοιες μεταβολές (π.χ. ο μειωμένος όγκος κατανομής στην περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, οι μεταβολές της διείσδυσης αντιβιοτικών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό στην περίπτωση μηνιγγίτιδας, οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις μεμονωμένων πρωτεϊνών οι οποίες δεσμεύουν το φάρμακο, κ.λ.π.) μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολές των δοσολογικών σχημάτων ή ενδείξεων, αυτές πρέπει να μελετηθούν σε κατάλληλους ασθενείς.

Πρέπει να διερευνάται η κατανομή στα βιολογικά υγρά (εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αρθρικό υγρό) στο βαθμό που έχει σχέση με τους ισχυρισμούς που διατυπώνονται από τον αιτούντα.

Είναι δύσκολο να μετρηθούν οι ακριβείς συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους ιστούς. Ωστόσο, τέτοια στοιχεία πρέπει να υποβάλλονται όταν είναι ιδιαίτερα επιθυμητά ή και αναγκαία για την επίλυση ορισμένων σημαντικών προβλημάτων που αναφέρονται στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, και εφόσον οι εν λόγω μετρήσεις είναι εφικτές.

3. Απομάκρυνση :

Η ταχύτητα απομάκρυνσης της αρχικής ουσίας (π.χ. η συνολική σωματική κάθαρση, ο χρόνος ημισείας ζωής) Tel 1/2 (για την απομάκρυνση) πρέπει να μελετάται σε εθελοντές των οποίων οι μηχανισμοί απομάκρυνσης λειτουργούν κανονικά, και, όποτε είναι δυνατό, σε ασθενείς που παρουσιάζουν λειτουργικές διαταραχές των εν λόγω μηχανισμών απομάκρυνσης. Πρέπει να είναι γνωστή η φύση των κυρίων οδών απομάκρυνσης, καθώς και η σημασία τους σε σχέση με την ολική απομάκρυνση.

α) Μεταβολισμός :

Με ελάχιστες εξαιρέσεις, τα φάρμακα υφίστανται μέσα στον οργανισμό μεταβολική αποικοδόμηση σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό. Οι μελέτες φαρμακοκινητικής πρέπει να δείξουν κατά πόσο ο ρυθμός βιομετασχηματισμού μπορεί να μεταβληθεί σημαντικά σε περίπτωση γενετικής ενζυμικής ανεπάρκειας, και κατά πόσο μπορεί μέσα στα συνήθη δοσολογικά όρια να επέλθει κορεσμός του μεταβολισμού, γεγονός που προκαλεί μη γραμμική κινητική συμπεριφορά. Πρέπει επίσης να μελετηθεί η πιθανότητα ενζυμικής επαγωγής στη περίπτωση που η μεταβολική κάθαρση σαν μέρος της συστηματικής κάθαρσης (FLEARANCE είναι σχετικά υψηλή.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις σχηματισμού φαρμακολογικώς ενεργών μεταβολιτών (των οποίων η δράση μπορεί μερικές φορές να διαφέρει από αυτή του αρχικού φαρμάκου), αυτό πρέπει να επιβεβαιώνεται, και, εφόσον υπάρχουν βάσιμες υπόνοιες ότι συμβάλλουν σε σημαντικό βαθμό στη θεραπευτική δράση και/ή στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στον άνθρωπο, πρέπει να μελετώνται σε κατάλληλα πειραματόζωα, ή, εάν είναι αναγκαίο, με κατάλληλες κλινικές - φαρμακολογικές μελέτες στον άνθρωπο. Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία που αφορούν τους εν λόγω μεταβολίτες, ο ρυμός σχηματισμού και απέκκρισης τους, καθώς και τα χαρακτηριστικά κατανομής και κάθαρσης τους πρέπει να είναι γνωστά.

β) Απέκκριση

Η απέκκριση από τα ούρα πρέπει να καθορίζεται από παραμέτρους όπως :

Το σύνολο των επίσης ποσοτήτων του μη μεταβολισμένου φαρμάκου και του φαρμάκου που έχει υποστεί μεταβολισμό, που ανιχνεύονται στα ούρα μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσεως,

η νεφρική κάθαρση του φαρμάκου.

Πρέπει να προσδιορίζεται ο χρόνος ημισείας τιμής για την απέκκριση και η έκταση των διακυμάνσεων μεταξύ διαφόρων ατόμων. Στις περιπτώσεις φαρμάκων με υψηλό βαθμό νεφρικής κάθαρσης, ή φαρμάκων που σχηματίζουν σε σημαντικό βαθμό φαρμακολογικώς ενεργούς μεταβολίτες των οποίων η κάθαρση γίνεται κατά κύριο λόγο από τη νεφρική οδό, τα οποία είναι πιθανό να χορηγηθούν σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, πρέπει να μελετώνται, όποτε αυτό είναι δυνατό, τα χαρακτηριστικά απομάκρυνσης και άθροισης σε ασθενείς με μειωμένο, σε διαφόρους βαθμούς, ρυθμό νεφρικής σπειραματικής διήθησης. Πρέπει επίσης να παρέχονται περαιτέρω ποσοτικά στοιχεία για τη σχέση μεταξύ της σταθεράς της απομάκρυνσης και του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, ή να προσκομίζονται αποδείξεις ότι τέτοια στοιχεία μπορούν να συναχθούν από τη μέτρηση του κλάσματος της απορροφηθείσης δόσης που απεκκρίνεται, αμετάβλητη στα ούρα ασθενών ή υγιών εθελοντών των οποίων η νεφρική λειτουργία είναι κανονική.

Στην περίπτωση που η νεφρική κάθαρση αποτελεί σημαντικό ποσοστό της συστηματικής κάθαρσης (π.χ. πλέον του 30% πρέπει να διερευνηθεί η ύπαρξη σωληναριακής απέκκρισης (TUBULAR SECRETION) και/η επαναρρόφησης καθώς και η εξάρτηση της απέκκρισης από το PH. Πρέπει επίσης να διερευνώνται οι άλλες οδοί απέκρισης (χολή, γάλα), εφόσον σχετίζονται με τους ισχυρισμούς του αιτούντος (π.χ. παρατεταμένη διάρκεια δράσεως που οφείλεται σε εντεροηπατική κυκλοφορία). Είναι χρήσιμο να υπάρχουν στοιχεία για το κατά πόσον η ουσία διέρχεται δια μέσου ημιπερατής μεμβράνης και/ή μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

4. Αλληλεπιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά την απορρόφηση μπορεί να προκύψουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις καθώς και κατά την κατανομή και την απομάκρυνση. Εάν, βάσει δεδομένων, από μελέτες σε ζώα, υπάρχουν υπόνοιες για τέτοιες αλληλεπιπράσεις, αναμενόμενες λόγω των φυσικοχημικών ή φαρμακολογικών ιδιοτήτων του φαρμάκου ή παρόμοιων ουσιών (δηλ. δέσμευση από τις πρωτεΐνες, ενζυμική επαγωγή) ή που έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια (προ)-κλινικών μελετών, οι φαρμακοκινητικές μεταβολές που οφείλονται σε τέτοιες αλληλεπιδράσεις πρέπει να μετρώντας, και, οπότε είναι δυνατό, να διευκρινίζεται ο τρόπος λειτουργίας των μηχανισμών (π.χ. ενζυμική επαγωγή, ανταγωνισμός για νεφρική απομάκρυνση, κ.λπ.)

Ορισμένοι τύποι ανεπιθυμήτων ενεργειών οφείλονται σε ασυνήθεις γενετικές φαρμακοκινητικές διαφορές. Παρά το γεγονός ότι σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις θα είναι δυνατό να μελετηθούν προοπτικά τέτοια περιστατικά ανώμαλης συμπεριφοράς, πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια να διερευνηθεί ο (οι) φαρμακοκινητικός (οι) μηχανισμός (οι) εφόσον υπάρχουν υπόνοιες ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια προκαλείται λόγω μεταβολής της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου.

II. Μεθοδολογία και Συνθήκες Μελέτης :

1. Δοσολογικό Σχήμα

Τόσο οι μελέτες με εφάπαξ δόσεις, όσο και αυτές με πολλαπλές δόσεις πρέπει να διεξάγονται στο πλαίσιο των προτεινομένων δοσολογικών ορίων και δοσολογικών μεσοδιαστημάτων.

Όποτε είναι δυνατό, οι μελέτες με πολλαπλές δόσεις πρέπει να εξακολουθούν για όσο διάστημα είναι αναγκαίο προκειμένου να επιτευχθούν σταθεροποιημένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου, και να προσδιοριστεί, η εξάρτησή τους από τη δόση καθώς και οι διακυμάνσεις τους. Πρέπει να επιβεβαιώνεται πειραματικά η κινητική άθροισης του φαρμάκου που προβλέπεται από τις κινητικές σταθερές που προκύπτουν από τις μελέτες εφάπαξ δόσεως. Σε μία μελέτη πρέπει να εξετάζονται διάφορες δόσεις, προκειμένου να προσδιοριστεί η εξάρτηση από τη δόση και να εξακριβωθεί κατά πόσο μεταβολές από γραμμικότητα σε μη γραμμικότητα εμφανίζονται στα δοσολογικά επίπεδα που συνήθως χρησιμοποιούνται.

Μετά τη διακοπή μιας παρατεταμένης θεραπείας πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα πολύ βραδείας τελικής μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, η οποία μπορεί να αντανακλά την ύπαρξη βαθέος διαμερίσματος (DEEP COMPARTMENT). Αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύσει την αντίφαση μεταξύ της παρατεταμένης δράσης της ουσίας και του φαινομενικά μικρού χρόνου ημιζωής για την απομάκρυνση όπως μετράται μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεως.

Μολονότι οι αρχές αυτές πρέπει κανονικά να ακολουθούνται σχολαστικά, αυτό δεν είναι πάντοτε εφικτό.

2. Άτομα που συμμετέχουν σε μελέτη:

α) Αρχικές μελέτες

Οι αρχικές μελέτες διεξάγονται γενικά σε περιορισμένο αριθμό υγιών ενηλίκων εθελοντών με κενό στόμαχο, υπό σαφώς καθορισμένες και ελεγχόμενες συνθήκες. Οταν η ουσία ενέχει πολύ σοβαρούς κινδύνους για τους υγιείς εθελοντές (π.χ. κυτταροστατικά), η μελέτη διεξάγεται σε ασθενείς που πάσχουν από νόσους για τις οποίες το φάρμακο θεωρείται ότι ενδείκνυται.

β) Περαιτέρω μελέτες σε ασθενείς

Πρέπει να διεξάγονται περαιτέρω μελέτες σε ασθενείς που πάσχουν από ασθένειες για τις οποίες το φάρμακο θεωρείται ότι ενδείκνυται. Πρέπει να μελετάται η σχέση μεταξύ δόσης συγκέντρωσης στο πλάσμα και θεραπευτικού αποτελέσματος, όποτε είναι δυνατό. Ειδικότερα πρέπει να αποδεικνύεται ότι η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου σε ασθενείς είναι αντίστοιχη με τη συμπεριφορά του σε υγιή άτομα. Μόνο σε περίπτωση που οι μελέτες δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική σε ομάδα ασθενών διαφέρει από την φαρμακοκινητική σε υγιείς εθελοντές, είναι αναγκαίο να επαναληφθεί ολόκληρη η σειρά των κινητικών μελετών.

γ) Επίδραση διαφόρων παθο -φυσιολογικών καταστάσεων

Είναι πολύ χρήσιμη η γνώση της κινητικής των φαρμάκων σε μεγάλο αριθμό παθο -φυσιολογικών καταστάσεων. Είναι ωστόσο σαφές ότι η γνώση αυτή απαιτεί πολλαπλές, μακροχρόνιες και δαπανηρές μελέτες οι οποίες δεν μπορούν να διεξαχθούν στο σύνολό τους προτού χορηγηθεί η άδεια κυκλοφορίας.

Κατά συνέπεια, οι μόνες μελέτες που πρέπει λογικά να υποβληθούν πριν από τη κυκλοφορία είναι αυτές που είναι απαραίτητες όσον αφορά τις ιδιότητες, ενδείξεις, αντενδείξεις, τρόπους απομάκρυνσης, και το δοσολογικό σχήμα του φαρμάκου, και που απαιτούνται για να καθορισθούν οι αναγκαίες μεταβολές της δοσολογίας, οι οποίες δεν είναι δυνατό να υπολογιστούν από τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που είναι διαθέσιμες από μελέτες που έγιναν σε εθελοντές υπό τυποποιημένες συνθήκες και σε ασθενείς που δεν πάσχουν από λειτουργικές διαταραχές των συστημάτων απορρόφησης, κατανομής ή απομάκρυνσης.

Εφόσον οι ενδείξεις το καθιστούν σκόπιμο, πρέπει να διερευνάται η κινητική σε ασθενείς οριακής ηλικίας (βρέφη, παιδιά και ηλικιωμένοι). Για φάρμακα που προορίζεται να χορηγηθούν PER OS, είναι σημαντικό να μελετάται η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση. Μπορεί να υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες, όπως το βάρος του σώματος, η χρονική στιγμή της ημέρας, περιβαλλοντικοί παράγοντες, γενετικές διαφορές, η κατανάλωση οινοπνεύματος, το κάπνισμα, ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, το φύλλο και εφόσον υπάρχουν βάσιμοι λόγοι για να πιστεύει κανείς ότι οι παράγοντες αυτοί μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τα αποτελέσματα και την ερμηνεία μεταγενέστερων κλινικών μελετών, οι μελέτες κινητικής πρέπει να επεκτείνονται ανάλογα.

3. Μεθοδολογία:

Η ποιότητα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης δεν μπορεί να είναι καλύτερη από την ποιότητα των πειραματικών δεδομένων που χρησιμεύουν ως βάση των εν λόγω αναλύσεων. Πρέπει λοιπόν να λησμονούνται οι ακόλουθες αρχές:

α) Δειγματοληψία

Ο αριθμός των δειγμάτων αίματος πρέπει να είναι αρκετά μεγάλος, και η χρονική μεθόδευση κατάλληλη ώστε να προσδιορίζεται επαρκώς η φάση της απορρόφησης και/ή κατανομής και απομάκρυνσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα στη μεταπορροφητική φάση πρέπει, όποτε αυτό είναι δυνατό, να προσδιορίζονται για δύο ή τρείς τουλάχιστον ημιζωές, ώστε να αποφεύγεται η σύγχυση μεταξύ ημισείας τιμής για την κατανομή και ημισείας ζωής για την απομάκρυνση. Εάν υπάρχουν ενδείξεις για πολύ μεγάλη τελική ημιζωή, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται για πολύ μεγαλύτερο διάστημα. Εάν λαμβάνονται στοιχεία από τα ούρα, πρέπει να γίνεται συλλογή των ούρων μέχρις ότου σταματήσουν να εκκρίνονται άλλες ανιχνεύσιμες ποσότητες αρχικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών, στα όρια της χρησιμοποιούμενης μεθόδου.

β) Σταθερότητα

Η σταθερότητα της ουσίας κατά τη δειγματοληψία και την αποθήκευση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή.

γ) Μέθοδοι αναλύσεως:

Πρέπει να αναφέρονται η εξειδίκευση, η ακρίβεια (ευαισθησία και επαναληψιμότητα) και η αξιοπιστία των μεθόδων (π.χ. όσον αφορά την ανάκτηση). Τόσο για λόγους ασφαλείας όσο και για τεχνικούς λόγους, είναι σκόπιμο να προτιμούνται οι ψυχρές μέθοδοι αναλύσεως από τις τεχνικές ραδιενεργού σημάνσεως. Στην περίπτωση χρησιμοποίησης ραδιενεργών ισοτόπων, η σημασμένη δόση πρέπει πάντοτε να συνδυάζεται με ποσότητα μη σημασμένου φαρμάκου, εντός των ορίων της θεραπευτικής δόσεως. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αναγκαίο να αναπτύσσονται κατάλληλες ψυχρές μέθοδοι αναλύσεως για το διαχωρισμό και τον ποσοτικό προσδιορισμό των μεταβολιτών και/ή της αρχικής ουσίας.

δ) Ερμηνεία των στοιχείων

Πρέπει να αναφέρονται οι χρησιμοποιούμενες μαθηματικές μέθοδοι (γραφική παράσταση, ανάλυση από ηλεκτρονικό υπολογιστή, φαρμακινητικοί τύποι), καθώς και τα όρια εμπιστοσύνης τους.

ε) Παρουσίαση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων

Συνοψίζοντας τα δεδομένα που λαμβάνονται από περισσότερα του ενός άτομα που συμμετέχουν στη μελέτη, είναι συνήθως προτιμότερο να αναλύονται τα μεμονωμένα δεδομένα και σε επόμενο στάδιο να υπολογίζεται ο μέσος όρος των φαρμακοκινητικών σταθερών που λαμβάνονται κατ' αυτόν τον τρόπο.

Πρέπει να διενεργείται κατάλληλη στατιστική ανάλυση των λαμβανομένων δεδομένων και σε ορισμένες τουλάχιστον από τις μελέτες, όπου ο αριθμός των ασθενών είναι αρκετά μεγάλος, να προσδιορίζονται οι ενδο -ατομικές και οι δι -ατομικές διακυμάνσεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XIII

Αντιστηθαγχικά Φάρμακα

1. ΓΕΝΙΚΑ:

Το σημείωμα αυτό αναφέρεται στις κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ικανότητας των Φαρμάκων να προλαμβάνουν κρίσεις στηθάγχης, ανεξάρτητα από τη φύση, τον τρόπο δράσης, ή την οδό χορήγησης των φαρμάκων.

Το επεξηγηματικό σημείωμα αυτό κινείται στο πλαίσιο των Προδιαγραφών και Πρωτοκόλλων της Υπουργικής απόφασης Α6 10395/85 και αποβλέπει στην ερμηνεία της τελευταίας όσον αφορά τα ιδιαίτερα προβλήματα που παρουσιάζουν τα αντιστηθαγχικά φάρμακα.

Η κλινική εικόνα ενός τέτοιου φαρμάκου πρέπει να μελετάται τόσο σε οξείες (πειραματικές) καταστάσεις, π.χ. κατά την πρόκληση κρίσεων στηθάγχης ή ισχαιμικών επεισοδίων, όσο και υπό συνθήκες συνήθους πρακτικής. Και στις δύο περιπτώσεις λαμβάνονται αξιόπιστα στοιχεία μόνο εάν ληφθούν επαρκώς υπόψη παράγοντες όπως η έκδηλη (PRONOUNCED) επίδραση του εικονικού φαρμάκου (PLACEBO) στη στηθάγχη, οι σημαντικές διακυμάνσεις στη φύση και τη σο-

βαρότητα των συμπτωμάτων και ο υποκειμενικός χαρακτήρας του «πόνου στο στήθος».

Σε όλες τις φάσεις της μελέτης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ότι απότομη διακοπή της χορήγησης ενός αποτελεσματικού φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις όπου ο μηχανισμός δράσεως εμφανίζεται νέος, πρέπει να καταβάλλονται ιδιαίτερες προσπάθειες διερεύνησής του. Πρέπει να διεξάγονται πλήρεις μελέτες κινητικής.

Πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της στηθάγχης προσπάθειας και της αυτόματης στηθάγχης (στηθάγχη ηρεμίας). Οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται στις δύο περιπτώσεις μπορεί να είναι διαφορετικοί και ως εκ τούτου να απαιτείτα χωριστή διερεύνησή τους.

2. Στηθάγχη Προσπάθειας :

Η στηθάγχη προσπάθειας χαρακτηρίζεται από πρόσκαιρα επεισόδια πόνου στο στήθος, τα οποία προκαλούνται από την άσκηση ή από άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

2.1 Καθορισμός και επιλογή των ασθενών :

Οι ασθενείς που επιλέγονται για οποιαδήποτε φάση των εν λόγω μελετών πρέπει να πάσχουν από στεφανιαία ανεπάρκεια με ή χωρίς στηθαγχικό πόνο, και να έχουν αναπαραγώγιμες ισχαιμικές αλλοιώσεις όταν υποβάλλονται σε τεστ κοπώσεως.

Για οποιαδήποτε φάση των κλινικών μελετών οι ασθενείς πρέπει να πάσχουν από σταθερή στηθάγχη προσπαθείας. Η κατάστασή τους πρέπει να είναι περίπου σταθερή, δηλ. για περίοδο τουλάχιστον ενός μηνός (1) δεν πρέπει να εμφανίζουν σαφή επιδείνωση ή βελτίωση. Η σοβαρότητα της κατάστασής τους πρέπει να είναι γνωστή με ακρίβεια. Δεδομένου ότι η στηθάγχη προσπαθείας συνδέεται με τη μόνιμη αποφρακτική στεφανιαία αρτηριοπάθεια η επιλεκτική σεφανιαία αρτηριογραφία, η οποία διεξάγεται συχνά σε ασθενείς του τύπου αυτού, είναι πολύτιμη στην προκειμένη περίπτωση.

Πρέπει να αποκλείονται από τις μελέτες α) ασθενείς με ανωμαλίες οποιασδήποτε αιτιολογίας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, οι οποίες δυσκολεύουν την ερμηνεία των αλλοιώσεων στο τμήμα ST -T. Πρέπει να καταγράφονται προσεκτικά οι παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα,η υπέρταση ή η υπερχοληστερολαιμία, καθώς και η χρησιμοποίηση αντιστηθαγχικών και άλλων φαρμάκων. Άλλες συνήθειες που μπορεί να είναι σημαντικές, π.χ. η συνήθεια σωματικής άσκησης πρέπει να σημειώνονται και να επισημαίνονται οι μεταβολές τους.

Από τη μελέτη αυτή πρέπει να αποκλείονται οι ακόλουθες κατηγορίες ασθενών :

α) αυτοί που υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου στους μήνες που προηγούνται της μελέτης (τουλάχιστον τρεις μήνες),

β) αυτοί που εμφανίζουν κλινική εικόνα επαπειλουμένου εμφράγματος

γ) αυτοί που πάσχουν από στηθάγχη ηρεμίας

δ) αυτοί των οποίων η στηθάγχη οφείλεται εν όλω ή εν μέρει σε ασθένειες εκτός αυτών της στεφανιαίας αρτηρίας.

ε) αυτοί που πάσχουν από οτιδήποτε θα μπορούσε να ακυρώσει τα αποτελέσματα της μελέτης.

Είναι απαραίτητη μία αρχική περίοδος προσαρμογής, μέσω μονής -τυφλής δοκιμασίας με PLACEBO, προκειμένου :

I. να διαπιστωθεί ή επιβεβαιωθεί η σταθερότητα της κατάστασης των ασθενών

II. να εκτιμηθεί η σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών π.χ. ο βαθμός της φυσικής προσπάθειας ή η ένταση της δοκιμασίας προκλήσεως που απαιτείται για να προκληθεί θετική ανταπόκριση και ή ο αριθμός των κρίσεων στηθάγχης την εβδομάδα. Προκειμένου να περιληφθούν οι ασθενείς στη δοκιμασία απαιτείται ένα ελάχιστο όριο.

III. να συλλεγούν πληροφορίες για τη δυνατότητα των ασθενών να κρατούν «ημερολόγιο των κρίσεων στηθάγχης και της χρήσης νιτρωδών

IV. να εξοικειωθούν οι ασθενείς με την καθημερινή πρακτική της δοκιμασίας και να ελαχιστοποιηθούν οι επακόλουθες αντιδράσεις έναντι του PLACEBO κατά τη διάρκεια της μελέτης

V. να εξαλειφθεί η επίδραση προηγουμένης θεραπείας στη μελέτη.

Η περίοδος προσαρμογής πρέπει να διαρκεί αρκετές εβδομάδες π.χ. 2 έως 6 εβδομάδες), ενώ η ακριβής διάρκεια εξαρτάται από τη σοβαρότητα και συχνότητα των κρίσεων στηθάγχης, καθώς και τη φύση της προηγούμενης θεραπείας. Η περίοδος πρέπει οπωσδήποτε να είναι τέτοια που να ανταποκρίνεται στους ανωτέρω στόχους (I) -(V).

β) Για την οξεία πειραματική φάση (βλ. 4) π.χ. δοκιμασίες ποσοτικοποιημένων ασκήσεων, μία ολιγοήμερη περίοδος προσαρμογής μπορεί να είναι αρκετή για να εξοικειωθούν οι ασθενείς με τη δοκιμασία ασκήσεως που αξιολογεί τη φυσική κατάστασή τους. Πρέπει όμως να αποδειχθεί ότι η περίοδος αυτή είναι αρκούντως μεγάλη ώστε να εξασφαλίζει την πλήρη απομάκρυνση των αντιστηθαγχικών φαρμάκων που χορηγήθηκαν σε προγενέστερη φάση.

2.2 Η Χρησιμοποίηση PLACEBO :

Λόγω της σημαντικής επίδρασης του PLACEBO στην αγωγή της στηθάγχης, ορισμένες μελέτες που αφορούν νέα αντιστηθαγχικά φάρμακα πρέπει να διεξάγονται σε σύγκριση με PLACEBO, όπως αναφέρεται παρακάτω, Όλοι οι ασθενείς που συμμετέχουν σε μελέτες αντιστηθαγχικών φαρμάκων πρέπει να έχουν μαζί τους νιτρώδη ταχείας δράσεως για το ενδεχόμενο στηθαγχικής κρίσης και η τυχόν χρησιμοποίηση νιτρωδών να καταγράφεται.

2.3 Συγκριτικές μελέτες :

Για να γίνει διαχωρισμός της επίδρασης του εικονικού φαρμάκου από τη δράση του υπό μελέτη φαρμάκου, οι αρχικές (οξεία φάση) έρευνες πρέπει να σχεδιάζονται σαν διπλές - τυφλές συγκριτικές μελέτες π.χ. διασταυρούμενες (CROSS - OVER). Στις μελέτες αυτές είναι χρήσιμη η σύγκριση της υπό μελέτη ουσίας με PLACEBO. Καθεμία από τις αρχικές κλινικές μελέτες πρέπει να περιλαμβάνει σύγκριση είτε με PLACEBO και ή με φάρμακο αναγνωρισμένης θεραπευτικής αξίας. Στη μελέτη συνολικά, πρέπει να περιλαμβάνονται συγκρίσεις με αντιστηθαγχικά φάρμακα αναγνωρισμένης θεραπευτικής αξίας. Οι συγκρίσεις αυτές είναι χρήσιμες για τη μελλοντική κλινική χρήση του προϊόντος.

2.4 Οξεία (Πειραματική) Φάση :

Το άλγος στηθάγχης ή οι ενδείξεις οξείας ισχαιμίας πρέπει να προκαλούνται υπό ελεγχόμενες συνθήκες, π.χ. απαιτούνται αναπαραγώγιμες δοκιμασίες ποσοτικοποιημένων ασκήσεων, που πρέπει να γίνονται υπό στενή παρακολούθηση. Οι δοκιμασίες πρέπει να διεξάγονται υπό σαφώς καθορισμένες συνθήκες, π.χ. όσον αφορά την ώρα της ημέρας, το διάστημα που διέρευσε από τη χορήγηση του φαρμάκου ή του PLACEBO και τη χρονική σχέση με τα γεύματα.

Ο τρόπος χορήγησης πρέπει να αντιστοιχεί στην προτεινόμενη χρήση του φαρμάκου.

Οι κυριώτερες αντικειμενικές μεταβλητές είναι η μέγιστη φόρτιση και ή η συνολική φόρτιση που επιτυγχάνεται κατά τη στιγμή που παρατηρούνται :

α) ο χαρακτηριστικός στηθαγχικός πόνος

β) οι αλλοιώσεις στο τμήμα ST -T

γ) η δύσπνοια

δ) η μέγιστη καρδιακή συχνότητα

ε) η διαταραχή του ρυθμού και της αγωγιμότητας.

στ) αφύσικες (INAPROPRIATE) μεταβολές της αρτηριακής πίεσης,

ζ) υπέρμετρη καταπόνηση

Οι παρατηρήσεις όσον αφορά τα () και (β) συνδέονται άμεσα με ισχυαιμία του μυοκαρδίου και πρέπει να εξετάζονται ξεχωριστά από τα σημεία (γ) έως (ζ) τα οποία μολονότι είναι σημαντικά δεν μπορούν να χαρακτηρισθούν μόνα τους σαν ειδικά κριτήρια για την αξιολόγηση της αντιστηθαγχικής δράσης.

Πρέπει να καταγράφονται ο καρδιακός ρυθμός και η συστολική αρτηριακή πίεση. Τελευταία αναπτύσσονται τεχνικές για τον εντοπισμό και τη μελέτη της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο, οι οποίες μπορεί ν' αποδειχθούν πολύτιμες (π.χ. σπινθηρογράφημα θαλλίου, ισοτοπική αγγειογραφία).

Ο σχεδιασμός των πειραματισμών πρέπει να περιλαμβάνει μελέτη της σχέση δόση/αποτέλεσμα, της διάρκειας δράσης της εφ' άπαξ δόσης και, εφόσον αυτό είναι δυνατό, της σχέσης μεταξύ επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα και του αποτελέσματος.

Η απόδειξη αιμοδυναμικής δράσης δεν αποδεικνύει αυτομάτως την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην ανακούφιση του στηθαγχικού άλγους. Στην περίπτωση που προβάλλεται ένας τέτοιος παραλληλισμός, πρέπει να αποδεικνύεται επαρκώς κατά τη χρήση του φαρμάκου.

2.5 Κλινικές μελέτες:

α) Οι βραχείας διάρκειας μελέτες (π.χ. διάρκειας λίγων εβδομάδων πρέπει να είναι κατάλληλα σχεδιασμένες και ελεγχόμενες κατά τρόπον ώστε να παρέχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του πειραματικού φαρμάκου σε σύγκριση με κάποια άλλη ουσία. Τουλάχιστον ορισμένες από τις έρευνες αυτές πρέπει να διαλαμβάνουν διπλή - τυφλή δοκιμασία σε σύγκριση με PLACEBO, Οι αρχικές αυτές μελέτες πρέπει να παρχουν επαρκή δεδομένα για τη δοσολογία, τη διάρκεια της δόσης και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, προκειμένου να καθοριστεί το πλαίσιο των περαιτέρω ερευνών.

β) Οι μέσης διάρκειας μελέτες (π.χ. διάρκειας μέχρι έξι μήνες) πρέπει να είναι σχεδιασμένες κατά τρόπον ώστε να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου υπό συνθήκες όσο το δυνατό πλησιέστερες προς αυτές υπό τις οποίες πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, καθώς και να εντοπίζουν κάθε μείωση ή αύξηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου κατά την παρατεταμένη χρήση. Ορισμένες από τις μελέτες αυτές πρέπει να είναι συγκριτικές. Κριτήρια της αποτελεσματικότητας μπορούν να είναι ο αριθμός των κρίσεων στηθάγχης, η κατανάλωση νιτρωδών και ή η αντοχή στις ασκήσεις. Τα στοιχεία για την κατανάλωση νιτρωδών πρέπει να αντιμετωπίζονται με κάποια επιφύλαξη, εκτός εάν η προηγούμενη κατανάλωση ήταν σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα, περίπτωση μάλλον σπάνια. Σε ορισμένες μελέτες πρέπει να διερευνάται συστηματικά η αντοχή στις ασκήσεις. Πρέπει εξάλλου να καταγράφεται το ποσοστό των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη μελέτη (DROP - OUTS) και οι λόγοι που οδήγησαν σ' αυτό, π.χ. ανεπιθύμητες ενέργειες, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος, περιλαμβάνοντας τη σχετική διάγνωση. Πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο της επιδείνωσης των συμπτωμάτων λόγω ξαφνικής διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου.

Πρέπει να υπάρχουν δεδομένα προκειμένου να καταστεί δυνατή η αξιολόγηση αποτελεσμάτων από προηγούμενες μελέτες (π.χ. όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες) τους ειδικούς ισχυρισμούς του παρασκευαστή (π.χ. όσον αφορα το μηχανισμό δράσεως του φαρμάκου και τις ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που χορηγούνται συχνά στην κατηγορία αυτή ασθενών

γ) Μακροχρόνιες μελέτες (βλ. επίσης επεξηγηματικό σημείωμα για τα «φάρμακα χρόνιας λήψης»).

Πρέπει να έχουν γίνει κλινικές παρατηρήσεις (π.χ. σε 100 ασθενείς) για περίοδο τουλάχιστον ενός έτους, προκειμένου να εντοπισθούν στην περίοδο αυτή τυχόν μεταβολές του κλινικού αποτελέσματος και να προσδιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι μακροχρόνιες μελέτες δεν είνα απαραίτητο να είναι συγκριτικές. Πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι για τους οποίους ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη (DROP—OUTS).

Είναι προφανές ότι στο σχεδιασμό οποιασδήποτε μελέτης κατά την οποία προκαλούνται στηθάγχη ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (CHANGES), πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση του ασθενούς σε αδικαιολόγητους κινδύνους (βλ. π.χ. AMERICAN HEART JOURNAL (1978) 95, Αριθ. 1, 103 - 114).

3. Αυτόματη Στηθάγχη (Στηθάγχη Ηρεμίας):

Η αυτόματη στηθάγχη (στηθάγχη ηρεμίας) χαρακτηρίζεται από δυσφορία στο στήθος και ή ισχαιμικά επεισόδια που παρουσιάζονται σε κατάσταση ηρεμίας, τα οποία συχνά είναι άτυπα, λόγω της απουσίας εμφανούς εκλυτικού παράγοντος. Συνήθως οφείλεται σε σπασμό της στεφανιαίας αρτηρίας (αγγειοσπαστική στηθάγχη). Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν μία μεικτή μορφή στηθάγχης όπου ο σπασμός συνδέεται με μόνιμη στωένση της στεφανιαίας αρτηρίας. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να μελετιώνται ξεχωριστά. Ο σπασμός μπορεί να προκληθεί από παράγοντες που αυξάνουν τον τόνο των στεφανιαίων αρτηριών, όπως η BRONOVIA MA και σε μικρότερο βαθμό από ανταγωνιστές των αρδενεργικών υποδοχών ή από το ψύχος.

Οι δοκιμασίες όμως αυτές περικλείουν κινδύνους, και ως εκ τούτου συνήθως δεν απαιτούνται. Εάν, ωστόσο, ο ίδιος ο ερευνητής τις θεωρεί απαραίτητες για τη διάγνωση και τη θεραπεία, τα αποδεικτικά στοιχεία από τέτοιες δοκιμασίες μπορούν να θεωρούνται έγκυρα εφόσον αυτές διεξάγονται σε καρδιολογική μονάδα εντατικής θεραπείας (CORONARY CARE UNIT), χρησιμοποιώντας τυποποιημένες μεθόδου περιορισμού των κινδύνων.

Ορισμένες από τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται στη στηθάγχη κοπώσεως, όπως το σπινθηρογράφημα θαλλίου ή ισοτοπική αγγειογραφία μπορεί να είναι χρήσιμες.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα σημεία:

α) οι εντός του 24/ώρου διακυμάνσεις (CIRCADIAN FLUCTUATIONS).

β η υψηλού βαθμού αυτόματη μεταβλητότητα της διαταραχής,

γ) η συχνή υποτροπή (RECURRENCE) παροδικών ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων που αποτελούν τυπική εκδήλωση ισχαιμίας του μυοκαρδίου εν απουσία στηθαγχικού πόνου.

δ) η δυσκολία διάγνωσης και η συχνότητα σοβαρών επιπλοκών που απαιτούν νοσηλεία του ασθενούς σε καρδιολογική μονάδα εντατικής θεραπείας,

ε) τα ηθικά ζητήματα που προκύπτουν από τη σοβαρότητα της ασθένειας.

Μολονότι στο μέλλον θα υπάρξουν πιθανότατα νέες μέθοδοι αξιολόγησης, οι ακόλουθες γενικές αρχές των δοκιμασιών προσδιορίζουν ένα πλαίσιο που ανταποκρίνεται στην τρέχουσα πρακτική.

3.1. Επιλογή των Ασθενών:

Οι ασθενείς πρέπει να πάσχουν από επεισόδια μη επιπλακείσας στηθάγχης ηρεμίας, συνοδευομένης από ηλεκτροκαρδιογραφικές ισχαιμικές αλλοιώσεις και αγγειογραφικές ενδείξες αγγειοσπαστικής στηθάγχης.

Οι καταλληλότεροι για συμμετοχή στις δοκιμασίες ασθενείς με τις σημερινές τεχνικές, είναι αυτοί στους οποίους εμφανίζονται τουλάχιστον τρεις φορές την ημέρα επώδυνα και ή ανώδυνα ισχαιμικά επεισόδια.

3.2. Κλινικές Μελέτες:

Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς πρέπει να είναι μονίμως εφοδιασμένοι με νιτρώδη ταχείας δράσης ώστε να είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν μια ενδεχόμενη κρίση στηθάγχης, ενώ η λήψη τέτοιου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται.

α) Οι πολύ βραχείας διάρκειας μελέτη (μερικών ημερών) πρέπει να διεξάγονται υπό στενή παρακολούθηση σε εξειδικευμένες μονάδες. Η αποτελεσματικότητα αξιολογείται με βάση ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα κριτήρια:

εμφάνιση αυτόματων ή προκλητών μεταβολών του διαστήματος ST T, εντοπιζόμενων με τη βοήθεια συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης,

συχνότητα αυτόματων ή προκλητών κρίσεων στηθάγχης,

κατανάλωση νιτρωδών ταχείας δράσης.

Η διεξαγωγή διπλών τυφλών διασταυρούμενων μελετών Crossover Studies σε σύγκριση με Placebo είναι ιδιαί-

τερα ευπρόσδεκτη αλλά και πραγματοποιήσιμη. Έχουν εκφραστεί σοβαρές επιφυλάξεις για τη διεξαγωγή διπλών-τυφλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών (Double Blind Randomized Controlled Trials) κυρίως σε σύγκριση με Placebo, σε ασθενείς με αγγειοπλαστική στηθάγχη. Στους ασθενείς αυτούς έχουν παρατηρηθεί οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου και αιφνίδιοι θάνατοι. Εάν, ωστόσο, παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια των μελετών αυτών μόνιμη στηθάγχη με ηλεκτροκαρδιογραφική ένδειξη ισχαιμίας, ο ασθενής πρέπει να αποσυρθεί από τη δοκιμασία και να ακολουθήσει την κατάλληλη αγωγή.

β Μέσης διάρκειας μελέτες (διαρκείας αρκετών εβδομάδων έως αρκετών μηνών .

Οι νέες φαρμακευτικές ουσίες πρέπει να ελέγχονται σε σύγκριση με φάρμακα αναγνωρισμένης αξίας. Τα κύρια αντικειμενικά κριτήρια αξιολόγησης είναι :

Η συχνότητα στηθαγχικού άλγους.
Η κατανάλωση νιτρωδών ταχείας δράσεως.

Ο αριθμός των επεισοδίων παροδικής αλλοίωσης του τμήματος ST, που εντοπίζονται με τη βοήθεια ηλεκτροκαρδιογραφημάτων σε περιπατητικούς ασθενείς (π.χ. κάθε μήνα).

Η αποτυχία θεραπείας, με αποτέλεσμα αστάθεια της στηθάγχης ή επαπειλούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
Αιφνίδιοι θάνατοι, και
Ενδεχομένως, περιοδικές ανταποκρίσεις σε δοκιμασίες προκλήσεως.

Επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση των ανεπιθυμήτων ενεργειών. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στο ενδεχόμενο φαινόμενου αναπήδησης (Rebound Effect) κατά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.

γ Μακροχρόνιες μελέτες.

Η αγωγή ασθενών που πάσχουν από αγγειοσπαστική στηθάγχη μπορεί να διαρκέσει επί μήνες ή έτη. Επομένως είναι σκόπιμο, όπως και στην περίπτωση της στηθάγχης κοπώσεως, να διεξάγονται μακροχρόνιες μελέτες για περίοδο τουλάχιστον ενός έτους.

Όταν κάποια νέα ουσία προβάλλεται ότι είναι δραστική στη στηθάγχη κοπώσεως και στη στηθάγχη ηρεμίας, πρέπει να γίνονται κλινικές παρατηρήσεις (π.χ. 100 ασθενείς : βλ. Β, 5) με ομοιογενείς και αντιπροσωπευτικές ομάδες ασθενών κάθε τύπου στηθάγχης.

Όταν η μελέτη αφορά αποκλειστικά τη στηθάγχη ηρεμίας, μπορεί να συμπεριληφθούν λιγότεροι των 100 ασθενών, λαμβανομένης υπόψιν της δυσκολίας των εν λόγω μελετών. Ο αριθμός πάντως των ασθενών πρέπει να επαρκεί για την παρακολούθηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και τον προσδιορισμό των μακροπρόθεσμων ανεπιθυμήτων ενεργειών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ XIV

Κορτικοστεροειδή που Προορίζονται για Δερματική χρήση.

1. Εισαγωγή :

Οι κατωτέρω οδηγίες για τις κλινικές μελέτες ισχύουν καταρχήν, για όλα τα τοπικά κορτικοστεροειδή τα οποία προορίζονται για δερματική χρήση. Οι δράσεις, συμπεριλαμβανομένων και των τοπικών ανεπιθυμήτων ενεργειών, είναι καταρχήν ίδιες για όλα τα κορτικοστεροειδή, λόγω των κοινών ιδιοτήτων τους π.χ. αντιφλεγμονώδης και αντιμετωτική δράση και αναστολή της σύνθεσης, κολλαγόνου. Εμφανείς διαφορές μεταξύ ουσιών αντανακλούν στην πραγματικότητα, διαφορές στη δραστικότητα, τη συγκέντρωση και τη ταχύτητα απορρόφησης και απομάκρυνσης.

Οι σημειώσεις αυτές κινούνται στο πλαίσιο των Προδιαγραφών και Πρωτοκόλλων της Υπουργικής Απόφασης Α6 10395/85 και αποβλέπουν στην ερμηνεία της τελευταίας όσον αφορά τα ιδιαίτερα προβλήματα που παρουσιάζουν τα κορτικοστεροειδή τοπικής χρήσεως αναφέρονται :

Τα γενικά χαρακτηριστικά των τοπικών κορτικοστεροειδών (βλ. σημείο 2) και

Ειδικά σημεία που πρέπει να διερευνηθούν στον άνθρωπο για κάθε νέο προϊόν που περιέχει κορτικοστεροειδές σαν δραστικό συστατικό (βλ. σημείο 3).

Το έγγραφο αυτό δεν αφορά ειδικά τις μελέτες για τους σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς. Εν τούτοις για τα προϊόντα αυτά ισχύουν οι γενικές αρχές που καθορίζονται στην Υπουργική απόφαση Α6 10315/85 για τους σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς. Θα πρέπει συγκεκριμένα να αποδεικνύονται τα πλεονεκτήματα των σταθερών συνδυασμών καθώς και η συμβολή κάθε δραστικού συστατικού τους στην κλινική δράση.

2. Γενικά χαρακτηριστικά των τοπικών κορτικοστεροειδών :

2.1. Διείσδυση και τοπική δράση.

Προκειμένου να δράσουν τοπικά, τα κορτικοστεροειδή πρέπει να διεισδύσουν στο δέρμα. Η έκταση της απορρόφησης, και ως εκ τούτου η κλινική δράση, καθώς και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, εξαρτώνται όπως έχει αποδειχθεί, τόσο από την ίδια την ουσία και για ένα ορισμένο κορτικοστεροειδές, από αρκετούς παράγοντες :

α) Τη συγκέντρωση του φαρμάκου.

Περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης, μετά από μια ορισμένη συγκέντρωση του φαρμάκου σε δεδομένη αδρανή βάση, δεν έχει σαν αποτέλεσμα αναλογικά μεγαλύτερη δραστικότητα αλλά αντίθετα αυξάνει την εμφάνιση ανεπιθυμήτων ενεργειών.

β) Η φαρμακοτεχνική μορφή.

Η διείσδυση του δραστικού συστατικού εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της βάσης. Η παρουσία άλλων συστατικών ή εκδόχων μπορεί να μεταβάλει τη διείσδυση δια μέσου της κερατίνης στιβάδας ή και το αποτέλεσμα (π.χ. σαλικυλικό οξύ, ουρία, προπυλενογλυκόλη, αντιβιοτικά και αντισηπτικά, πίσσα).

γ) Η περιοχή επάλειψης.

Η περιορισμένη διείσδυση του φαρμάκου σε περιοχές όπως τα πέλματα και οι παλάμες οφείλεται στην παχειά κερατίνη στιβάδα τους. Για τους αντίθετους λόγους, μπορεί να παρατηρηθεί ταχεία και σημαντική απορρόφηση, μέσω λόγου χάριν του βλεννογόνου, του οσχεϊκού δέρματος, των βλεφάρων, και σε κάπως μικρότερο βαθμό, του δέρματος του μετώπου και του τριχωτού της κεφαλής.

δ) Η κατάσταση του δέρματος.

Η διείσδυση αυξάνεται σε τραυματισμένο ή προσβεβλημένο δέρμα (π.χ. εκδορές ή παθολογικές καταστάσεις όπως η παρακεράτωση). Εν τούτοις η προσβληθείσα ή τραυματισμένη κερατίνη στιβάδα αποκαθίσταται μετά από ολιγοήμερη θεραπεία.

ε) Οι συνθήκες επάλειψης.

Η επικάλυψη προάγει τη διείσδυση. Μπορεί δε να συμβεί ακούσια όταν χρησιμοποιούνται πάνες βρεφών ή όταν επαλείφονται παρατριμματικές περιοχές ή πτυχώσεις.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των διαφόρων αυτών παραγόντων κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών.

2.2. Δραστικότητα και ενδείξεις.

Η δραστικότητα ενός προϊόντος προσδιορίζεται από τη διεισδυτικότητα στο δέρμα (βλ. 2.1), την ενδογενή δραστικότητα του φαρμάκου και το ρυθμό της απομάκρυνσης του. Μεταξύ των γνωστών κορτικοστεροειδών, είθισται να διακρίνονται, ανάλογα με την ουσία και τη συγκέντρωση, τέσσερα επίπεδα δραστικότητας : το ήπιο, το μέτρια ισχυρό, το πολύ ισχυρό.

Τα στοιχεία του πίνακα Ι που ακολουθεί, προέρχονται από τους J.A. Miller (Drugs, 1980, 19, 119-134).

Δεδομένου ότι δεν έχουν γίνει απευθείας συγκρίσεις μεταξύ όλων των σκευασμάτων, τα στοιχεία που παρέχονται στον πίνακα αυτόν έχουν ενδεικτική αξία. Τα όρια μεταξύ των κατηγοριών, ιδίως μεταξύ των ενδιάμεσων κατηγοριών

«μέτρια ισχυρά» και «ισχυρά» είναι δύσκολο να καθορισθούν. Ορισμένα κορτικοστεροειδή διατίθενται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, με βάση τις οποίες μπορούν να καταταγούν σε διαφορετική κατηγορία κλινικής δραστικότητας. Επιπροσθέτως, η επίδραση του αδρανούς μέσου στη δραστικότητα μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την μετάταξη σε παρακείμενη κατηγορία δραστικότητας (βλ. σημείο 2.1., β) Λόγω των παραπάνω μεταβλητών θα ήταν καταρχήν σκόπιμη η διενέργεια μιας αντικειμενικής σύγκρισης όλων των υφισταμένων ιδιοσκευασμάτων του τύπου αυτού, χρησιμοποιώντας μια μέθοδο διεθνώς αναγνωρισμένη. Αυτό όμως δεν είναι ακόμη δυνατό λόγω του μεγάλου αριθμού των ιδιοσκευασμάτων και των μεθοδολογικών δυσκολιών.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ορισμένες ενδείξεις δερματίτιδας που ανταποκρίνεται στα κορτικοστεροειδή συνδέονται απευθείας με τη δραστικότητα του προϊόντος όπως αναφέρεται στους συνημμένους πίνακες Ι και ΙΙ.

2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπό ομαλές συνθήκες χρήσης και για την πλειοψηφία των κορτικοστεροειδών, πρώτιστο μέλημα δεν είναι οι πιθανές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στη διαδερμική απορρόφηση αλλά οι - συχνά μη αναστρέψιμες - τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο δέρμα, όπως η ατροφία του δέρματος.

2.3.1. Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Όσο ισχυρότερο είναι το σκεύασμα, τόσο μεγαλύτερες οι πιθανότητες για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως :

α) ατροφία του δέρματος, η οποία συχνά αποκτά μη αναστρέψιμο χαρακτήρα, προκαλώντας κλινική λέπτυνση του δέρματος, τηλαγγειεκτασία, πορφύρα, ραβδώσεις.

β) Ροδόχρους ακμή και περιστοματική δερματίτις, συνοδευόμενες ή μη από ατροφία του δέρματος.

γ) φαινόμενο αναπήδησης (Rebound), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε «εξάρτηση», από το κορτικοστεροειδές.

δ) Παρεμπόδιση της επούλωσης.

ε) Επίδραση στους οφθαλμούς : αυξημένος κίνδυνος γλαυκώματος, καταρράκτη, αναζωπύρωσης μυκητιάσεως και απλού έρπητος.

ζ) διάφορα : αποχρωτισμός δέρματος, υπερτρίχωση κ.λ.π.

Οι πιθαντητες ανάπτυξης δερματικής τοξικότητας αυξάνονται επίσης όταν παρατείνεται η διάρκεια της θεραπείας και όταν η επάλειψη πραγματοποιείται με αυτόχρονη επικάλυψη ή σε ειδικές περιοχές του δέρματος όπως το πρόσωπο (βλ. 2.1,γ).

Μπορεί επίσης να εμφανισθεί αλλεργία εξ επαφής, λόγω των συστατικών της βάσης, ή κάποιας ουσίας που περιέχει το σκεύασμα, σπανίως όμως λόγω του ίδιου του κορτικοστεροειδούς. Λόγω καταστολής της άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να παρατηρηθεί συγκάλυψη ή και επιδείνωση της λοίμωξης από τη λανθασμένη χρήση κορτικοστεροειδών σκευασμάτων σε μυκητιάσεις, ιώσεις, ή παθήσεις του δέρματος βακτηριακής αιτιολογίας.

2.3.2. Ενέργειες μέσω της κυκλοφοίας (συστηματική δράση).

Λόγω καταστολής του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια (Υ.Υ.Ε.), παρατηρείται γενικά στους ενήλικες κάποια πτώση των επιπέδων κορτιζόλης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών θεραπείας. Οι συστηματικές αυτές δράσεις εμφανίζονται σπανίως. Εμφανίζονται συχνότερα σε παιδιά (π.χ. οξεία ανεπάρκεια των επινεβριδίων κατά τη διακοπή της χρήσεως του φαρμάκου, υπερκορτικοειδισμός (Hypercorticism), διακοπή της ανάπτυξης, αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης) λόγω της υψηλής αναλογίας επιφάνεια/βάρος και της επικάλυψης δερματικών επιφανειών με πάνες.

Οι συστηματικές αυτές δράσεις οφείλονται στο μεγάλο βαθμό διείσδυσης μιας ισχυρής ουσίας (ή του/των δραστικών μεταβολιτών της). Αυτό οφείλεται στην παρουσία ενός ή περισσοτέρων παραγόντων που προάγουν τη διείσδυση (βλ. 2.1.). Οι κίνδυνοι συστηματικών δράσεων αυξάνονται όταν η επάλειψη πραγματοποιείται σε μεγάλες δερματικές επιφάνειες, όταν οι χρησιμοποιούμενες ποσότητες είναι μεγάλες και όταν η χορήγηση είναι παρατεταμένη.

Οι τοπικές και συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν γενικά να αποφευχθούν με καλά μελετημένα και δοσολογικά σαφώς καθορισμένα προϊόντα, όταν η ισχύς του σκευάσματος και η φαρμακοτεχνική μορφή του έχουν κατάλληλα επιλεγεί για τον συγκεκριμένο τύπο δερματοπάθειας, τη θέση εφαρμογής, τη διάρκεια της θεραπείας και την ηλικία του ασθενούς και όταν τα σκευάσματα χρησιμοποιούνται υπό τις κατάλληλες συνθήκες, όπως προσδιορίστηκαν στις κλινικές μελέτες.

3. Οδηγίες για τις κλινικές μελέτες :

Λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά που αναφέρονται στο σημείο 2, τα νέα προϊόντα του τύπου αυτού πρέπει να εξετάζονται κατά τρόπο ώστε να είναι δυνατό να προσδιορισθεί η θέση του συγκεκριμένου κορτικοστεροειδούς στο φάσμα των κορτικοστεροειδών προϊόντων και να καθορισθούν οι συνθήκες χρήσης του (όταν χρησιμοποιείται στη συγκέντρωση και με την αδρανή βάση που καθορίζεται στην αίτηση).

3.1. Μελέτες φαρμακοδυναμικής.

Η θέση ενός νέου προϊόντος στο φάσμα των κορτικοστεροειδών προϊόντων καθώς και οι άριστες συγκεντρώσεις για κλινική χρήση μπορεί σε σημαντική έκταση να προβλεφθούν με βάση τα αποτελέσματα ορισμένων φαρμακολογικών δοκιμασιών (αντιφλεγμονώδης δράση, αντιμετωπική δράση) σε ζώα ή «In Vitro».

Η αγγειοσύσπαση που προκαλούν τα κορτικοστεροειδή στον άνθρωπο μπορεί να αποτελέσει μία προσεγγιστική αλλά χρήσιμη ένδειξη της τοπικής αντιφλεγμονώδους δράσης. Θα έπρεπε λοιπόν να συγκριθούν οι δοκιμασίες αγγειοσύσπασης που υποδεικνύονται από τους MC Kenzie και Stoughton) (Archives of Dermatology, 1962, 86, 608-610), χρησιμοποιώντας το νέο φάρμακο ενσωματωμένο στη βάση του, με τη δραστικότητα καθιερωμένων κορτικοστεροειδών προϊόντων και μάλιστα όχι μόνο αυτών με ισοδύναμη δραστικότητα, αλλά και ισχυρότερων και ασθενέστερων προϊόντων.

Άλλες μέθοδοι μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν, ή είναι σήμερα υπό ανάπτυξη. Δεν θεωρείται πάντως σκόπιμος να προσδιορίζονται συγκεκριμένες μέθοδοι διερεύνησης ως υποχρεωτικές.

Οι νέες μέθοδοι θα εξετάζονται με την προϋπόθεση ότι αποδεικνύεται η κλινική αξία τους. Η αξιολόγηση της δραστικότητας με τις δοκιμασίες αυτές πρέπει πάντοτε να επιβεβαιώνεται με κλινικές μελέτες. (βλ. σημείο 3.2.1.).

3.2. Κλινικές μελέτες.

3.2.1. Αποτελεσματικότητα.

Η δραστικότητα, όπως αυτή εκτιμάται με τις δοκιμασίες που αναφέρονται στο σημείο 3.1, πρέπει να επιβεβαιώνεται κλινικά.

α) Ένα προϊόν πρέπει να μελετάται με τη βοήθεια τυχαιοποιημένων διπλών-τυφλών δοκιμασιών. Η μονή-τυφλή δοκιμασία επιτρέπεται μόνο στη περίπτωση που είναι ουσιαστικά αδύνατο να διεξαχθούν διπλές - τυφλές δοκιμασίες.

Η χρησιμοποίηση παραλλήλων ομάδων είναι ανώτερη στις περισσότερες περιπτώσεις αλλά έχουν εκφραστεί αντιτιθέμενες απόψεις όσον αφορά το κατά πόσον οι παράλληλες ομάδες είναι προτιμότερες από μελέτες συγκρίσεως διαφορετικών πλευρών του σώματος των ιδίων ατόμων (συγκρίσεις δεξιάς - αριστερής πλευράς).

Στην περίπτωση, ωστόσο, που χρησιμοποιηθούν μελέτες του δευτέρου τύπου, προσοχή χρειάζεται για πιθανές επιδράσεις των θεραπειών που οφείλονται στη συστηματική απορρόφηση από τη μία πλευρά στην άλλη, ιδίως όταν η σύγκριση αφορά προϊόντα διαφορετικής δραστηριότητας που επαλείφοντα. σε εκτεταμένες περιοχές του δέρματος. Η μελέτη ενός προϊόντος θα πρέπει καταρχήν να γίνεται σε σύ-

γκριση με την αδρανή βάση του, όπως επίσης και σε σύγκριση με άλλα γνωστά προϊόντα διαφορετικής δραστικότητας.

Όταν το προϊόν μπορεί να θεωρηθεί ως μη σημαντική τροποποίηση άλλου που ήδη κυκλοφορεί, θα είναι σε ορισμένες περιπτώσεις αρκετό να γίνει σύγκριση, χρησιμοποιώντας το προϊόν που ήδη κυκλοφορεί σαν προϊόν αναφοράς, με τη διεξαγωγή επαρκούς δοκιμασίας αγγειοσύσπασης.

Για τα νέα κορτικοστεροειδή, η αρίστη συγκέντρωση για κλινική χρήση πρέπει να επιβεβαιωθεί με συγκριτική μελέτη διαφόρων συγκεντρώσεων. Αυτό είναι σημαντικό λόγω της πιθανότητας να αυξηθεί η εμφάνιση ανεπιθυμήτων ενεργειών όταν η συγκέντρωση υπερβεί μια ορισμένη τιμή (βλ. 2.1.α) χωρίς παράλληλα να βελτιωθεί σημαντικά η θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Στις υποβαλλόμενες αναφορές πρέπει να διευκρινίζεται η συχνότητα επαλείψεως, ιδίως κατά την αρχική περίοδο θεραπείας. Όταν η συχνότητα διαφέρει από αυτήν που συνήθως συνιστάται (δηλαδή μία ή το πολύ, δύο φορές την ημέρα), πρέπει να αιτιολογείται το γεγονός αυτό από τον υποβάλλοντα την αίτηση. Πρέπει επίσης να προσδιορίζονται σαφώς οι περιοχές επαλείψεως, οι περιοχές που αποτέλεσαν το αντικείμενο της θεραπευτικής αγωγής, και οι ποσότητες προϊόντος που χρησιμοποιήθηκαν εβδομαδιαίως.

Στην περίπτωση που το σκεύασμα προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε περιοχές του δέρματος που επικαλύπτονται, πρέπει να εξετασθεί η επίδραση αυτού του γεγονότος στις κλινικές μελέτες.

β) Έγκυρες συγκρίσεις μπορεί να γίνουν μόνο μεταξύ θεραπευτικών εφαρμογών που αφορούν την ίδια παθολογική κατάσταση. Το κάθε προϊόν πρέπει να δοκιμάζεται σε μία σειρά παθολογικών καταστάσεων, που η καθεμία απαιτεί διαφορετικής ένστασης θεραπευτική αγωγή.

Οι δερματικές παθήσεις που ενδείκνυνται για κλινικές μελέτες απαριθμούνται στην αριστερή σειρά του πίνακα III. Κατατάσσονται σε δύο ομάδες : μία που απαιτεί σκευάσματα πολύ ισχυρής και ισχυρής δραστικότητας, και μία όπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν σκευάσματα μετρίως ισχυρά και ασθενή : Η ψωρίαση και η ατοπική δερματίτιδα αντίστοιχα είναι οι καταλληλότερες παθήσεις για τη διενέργεια των δοκιμασιών. Από την αποτελεσματικότητα που παρατηρείται στις διάφορες κλινικές μορφές αυτών των δερματικών παθήσεων μπορεί να καθορισθούν οι ενδείξεις και να καθιερωθεί η θέση του νέου προϊόντος στο φάσμα των κορτικοστεροειδών προϊόντων (βλ. κατηγορίες του πίνακα II).

Είναι δυνατό να γίνει αναγωγή των αποτελεσμάτων σε δερματικές παθήσεις που περιλαμβάνονται στη δεξιά στήλη του πίνακα III, με τη προυπόθεση ότι αυτές απαιτούν θεραπευτική αγωγή με προϊόντα της ίδιας κατηγορίας. Είναι επίσης δυνατό να διεξαχθούν κλινικές μελέτες σε δερματικές παθήσεις που αναφέρονται στη δεξιά στήλη, αλλά δεν επιτρέπεται αναγωγή των αποτελεσμάτων σε άλλες δερματικές παθήσεις. Μπορεί εξάλλου να προταθούν και άλλες ενδείξεις, εκτός αυτών που περιλαμβάνονται στον πίνακα, με την προυπόθεση ότι έχουν ληφθεί θετικά αποτελέσματα σε ειδικές κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν με κατάλληλη μεθοδολογία.

Σαν γενική αρχή δεν πρέπει να συνάγεται το συμπέρασμα ότι κάποια ουσία η οποία είναι δραστική σε ορισμένα δοσολογικά επίπεδα, θα είναι εξίσου δραστική σε άλλα δοσολογικά επίπεδα για περισσότερο ή λιγότερο σοβαρές παθήσεις. Αναγνωρίζεται ωστόσο ότι στις συνθήκες καθημερινής πρακτικής η αποτυχία της αγωγής με κάποιο προϊόν, μπορεί να οδηγήσει στη χρήση ισχυρότερου σκευάσματος για μερικές μόνο ημέρες και στη συνέχεια στη χρήση ασθενέστερου σκευάσματος σαν αγωγή συντήρησης. Τα δοσολογικά αυτά σχήματα πρέπει να αναφέρονται στα πληροφοριακά έντυπα.

γ) Οι βραχείας διάρκειας μελέτες μίας ή δύο εβδομάδων, μπορεί να μην είναι η μόνη σημαντική δοκιμασία για την κλινική σύγκριση δύο τοπικών στεροειδών. Στην πράξη αυτές διενεργούνται μερικές φορές για μεγάλ χρονικά διαστήματα και οι διαφορές στην κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μπορεί να διαφανούν μόνο μετά από θεραπευτική αγωγή πολλών εβδομάδων ή μηνών. Προς το σκοπό αυτό, και ανάλογα με το κατά πόσο το προϊόν είναι νέο καθώς και τις προτεινόμενες ενδείξεις, χρειάζονται πολλές φορές ορισμένες μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε μακροχρόνια χρήση (π.χ. για περίοδο τριών μηνών).

3.2.2. Ασφάλεια :

Εφόσον η έκταση των ανεπιθυμήτων ενεργειών δε συμβαδίζει οπωσδήποτε με την κλινική δραστικότητα, κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα εμφάνισής τους.

Στις περιπτώσεις όπου ένα προϊόν φέρεται να εμφανίζει λιγότερο συχνές ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες απ' ότι ένα καθιερωμένο φάρμακο της ίδιας δραστικότητας, αυτό πρέπει να αιτιολογείται μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

α) Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες - Πρόκληση ατροφίας:
Πρέπει να προσδιορίζεται ο βαθμός της ατροφίας που προκαλείται μετά την επάλειψη με το προϊόν.

Πρέπει επίσης να προσδιορίζεται ο τρόπος χρήσεως και οι περιοχές επαλείψεως. Οι μεταβολές που οφείλονται στη λέπτυνση της επιδερμίδας και την αλλοίωση του χορίου μπορούν να προσδιορίζονται με διάφορες μεθόδους, όπως η μέτρηση του πάχους του δέρματος (ακτινογραφικές τεχνικές, υπερηχογραφήματα), ιστολογία, μέτρηση ινών του κολλαγόνου, στερεομικροσκοπία. Δεν μπορεί να προσδιορισθούν οι μεταβολές αυτές παρά μόνο αφού γίνει τοπική θεραπευτική αγωγή υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως για τέσσερις εβδομάδες. Σε πειραματικές πάντως συνθήκες όταν η επάλειψη συνοδεύεται από επικάλυψη, η έκθεση στο φάρμακο μπορεί να είναι συντομότερη.

Σε κάθε μελέτη πρέπει να προσδιορίζεται η ανοχή (ξήρανση του δέρματος, ερεθισμός, ευαισθητοποίηση) τόσο για το προϊόν συνολικά, όσο και για τη βάση. Μετά την περάτωση της μελέτης πρέπει να διεξάγονται επιδερμικές δοκιμασίες με τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή και τη βάση.

β) Συστηματική δράση :
Είναι ενδιαφέρουσα και εφικτή η άμεση αξιολόγηση της δραστικότητας στον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια. Έτσι ο προσδιορισμός των επιπέδων της κορτιζόλης στο πλάσμα παρέχει περισσότερες πληροφορίες απ' ότι ο προσδιορισμός των μεταβολιτών της κορτιζόλης στα ούρα. Κατά τον προσδιορισμό της κορτιζόλης του πλάσματος πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη τόσο η διακύμανση κατά τη διάρκεια της ημέρας όπως εμφανίζεται από τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα, όσο και οι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα αυτά, όπως η ψυχική ένταση (στρές), το φύλο, οι εποχιακές διακυμάνσεις, η λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος κλπ.

Δεδομένου ότι η επούλωση της κερατίνης στιβάδας, που συχνά αποκαθίσταται μετά από θεραπευτική αγωγή 8 ημερών, μειώνει την είσοδο στη συστηματική κυκλοφορία, είναι αναγκαίο να διεξαχθούν επανειλημμένοι προσδιορισμοί κατά την περίοδο της έκθεσης στο φάρμακο.

Συνηθίζεται επίσης να προσδιορίζονται τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα υπό φυσιολογικές και ακραίες συνθήκες επάλειψης, δεδομένου ότι οι τελευταίες ευνοούν τη μέγιστη απορρόφηση. Είναι επομένως σκόπιμο να προσδιορίζονται τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα ως εξής :

Κατά την 5η και την 20η ημέρα της αγωγής χωρίς πικάλυψη και κατά την 5η ημέρα με επικάλυψη σε φυσιολογικό και προσβεβλημένο δέρμα.

Πολλές φορές, σε αριθμό ασθενών που υφίστανται μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή.

Η ικανότητα του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια να ανταποκριθεί σε ερέθισμα μπορεί επίσης να αξιολογηθεί προσδιορίζοντας τα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα μετά από διέγερση (π.χ. A.C.T.H.).

Προκειμένου να προσδιοριστεί πλήρως η έκταση της συστηματικής απορρόφησης, είναι αναγκαίο να υπάρχουν συγκριτικά στο γεία με ένα ή περισσότερα προϊόντα αναφοράς που χρησιμοποιούνται στις ίδιες συνθήκες.

Δεδομένου ότι η είσοδος στην κυκλοφορία εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (βλ. 2.3.2), πρέπει να προσδιορίζονται οι ακριβείς συνθήκες για κάθε άτομο που υφίσταται θεραπευτική αγωγή (π.χ. περιοχές και ποσοστό της επιφάνεια του σώματος που επαλείφεται, βάρος του χρησιμοποιούμενου προϊόντος) και ο τρόπος χρήσεως.

Στην περίπτωση προϊόντων τα οποία ο παρασκευαστής προτείνει για την αγωγή χρονίων παθήσεων σε δερματικές περιοχές υψηλής απορροφητικότητας, πρέπει να ερευνάται ή απορρόφηση μετά την επάλειψη στις περιοχές αυτές. Εφόσον το προϊόν προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά, πρέπει να μελετώνται και να καταγράφονται οι συστηματικές ενέργειες σε άτομα της ηλικίας αυτής, ενώ ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις ηθικές πλευρές μίας τέτοιας μελέτης.

Πίνακας I.

Δραστικότητα γνωστών κορτικοστεροειδών.
(προέρχονται από τους J. A. Miller και D. D. Munro, Drugs, 1980, 19, 119-134)

Κορτικοστεροειδές :	πολύ ισχυρό	ισχυρό	μέτρια ισχυρό	ασθενές
Beclometasone Dipropionate	0,5 %	0,025 %	—	—
Betamethasone benzoate	—	0,025 %	—	—
Betamethasone dipropionate	—	0,05 %	—	—
Betamethasone valerate	—	0,1 %	—	—
Clobetasol propionate	0,05 %	—	—	—
Clobetasone butyrate	—	—	0,05 %	—
Desonide	—	0,05 %	—	—
Desoxymethasone	—	0,25 %	—	—
Dexamethasone	—	—	—	0,01 %
Diflorasone diacetate	—	0,05 %	—	—
Diflucortolone valerate	0,3 %	0,1 %	—	—
Fluclorolone acetonide	—	0,025 %	—	—
Fludroxycortide (flurandrenolone)	—	0,05 %	0,0125 έως 0,025 %	—
Flumethasone pivalate	—	—	0,02 %	—
Fluocinolone acetonide	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonide	—	0,05 %	—	—
Fluocortin butylester	—	—	0,75 %	—
Fluocortolone	—	0,5	0,2 %	—
Fluoprednidene acetate	—	0,1 %	—	—
Halcinonide	—	0,1 %	—	—
Hydrocortisone	—	—	—	0,1-1 %
Hydrocortisone butyrate	—	0,1 %	—	—
Methylprednisolone	—	—	—	0,25 %
Triamcinolone acetonide	—	0,1 %	—	—

Πίνακας II.

Ενδείξεις των τοπικών κορτικοστεροειδών σε συνάρτηση με τη δραστικότητά τους.

ΠΟΛΥ ΙΣΧΥΡΑ

Εντοπισμένες και ανθεκτικές πλάκες :

— Ψωρίασης
— Λειχηνοποίησης
— Δισκοειδούς ερυθηματώδους λύκου
— Υπερτροφικού λειχήνος
— Υπερτροφικές ουλές.

ΙΣΧΥΡΑ

Ψωρίαση
Λειχηνοποιήσεις
Ομαλός λειχήν
Σκληρωτικός και ατροφικός λειχήν
Δακτυλιοειδές κοκκίωμα
Δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος
Ακροφλυκταίνωση παλαμών και πελμάτων
Σπογγοειδής μυκητίαση.

ΜΕΤΡΙΩΣ ΙΣΧΥΡΑ

Ατοπική δερματίτις
Ερεθιστική ή/και αλλεργική δερματίτις εξ επαφής
Νομισματοειδής δερματίτις
Πομφόλυξ («δυσιδρωσία»).

ΑΣΘΕΝΗ
Σμηγματορροϊκή δερματίτις
Δερματίτις εκ στάσεως
Πρωκτογεννητικός κνησμός.

Πίνακας III.

Δερματικές παθήσεις που ενδείκνυνται για την κλινική μελέτη των τοπικών κορτικοστεροειδών

Ενδείκνυνται	Δεν ενδείκνυνται
Πολύ ισχυρά και ισχυρά κορτικοστεροειδή	
— Ψωρίαση — Απλός λειχήν — Σκληρωτικός και ατροφικός λειχήν (γεννητικός) — Ακροφλυκταίνωση παλαμών και πελμάτων — Εντοπισμένες λειχηνοποιήσεις	— Δακτυλιοειδές κοκκίωμα — Δισκοειδής ερυθηματώδης λύκος — Σπογγοειδής μυκητίαση
Μετρίως ισχυρά και ασθενή κορτικοστεροειδή	
— Ατοπική δερματίτις — Σμηγματορροϊκή δερματίτις — Νομισματοειδής δερματίτις	— Ερεθιστική ή και αλλεργική δερματίτις εξ επαφής — Δερματίτις εκ στάσεως — Πομφόλυξ («δυσιδρωσία») — Πρωκτογεννητικός κνησμός

Άρθρο 5.

Αυτή η Υπουργική απόφαση ισχύει από 1 Ιουλίου 1987.

Αθήνα, 3 Ιουλίου 1987

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ	ΥΓΕΙΑΣ, ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ
ΚΩΣΤΑΣ ΣΗΜΙΤΗΣ	**ΓΕΩΡΓ. - ΑΛ. ΜΑΓΚΑΚΗΣ**

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ